

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>  
C07D413/04  
C07D401/04 A61K 31/4439  
A61K 31/4725 A61K 31/497  
A61P 25/00

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00814502.4

[43] 公开日 2002 年 11 月 13 日

[11] 公开号 CN 1379775A

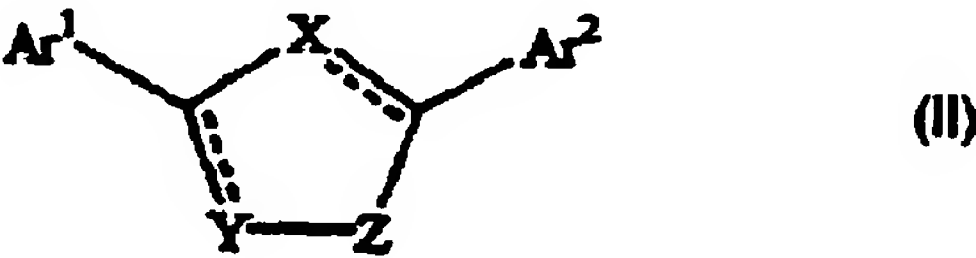
[22] 申请日 2000.8.18 [21] 申请号 00814502.4  
[30] 优先权  
[32] 1999.8.19 [33] US [31] 60/149,464  
[86] 国际申请 PCT/US00/22618 2000.8.18  
[87] 国际公布 WO01/12627 英 2001.2.22  
[85] 进入国家阶段日期 2002.4.18  
[71] 申请人 NPS 药物有限公司  
地址 美国犹他州  
[72] 发明人 B·C·范瓦格宁 T·M·斯托尔曼  
S·T·莫埃 S·M·舍汉  
D·A·麦莱奥德 D·L·史密斯  
M·B·伊萨尔克  
A·斯拉斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
代理人 关立新 刘 玥

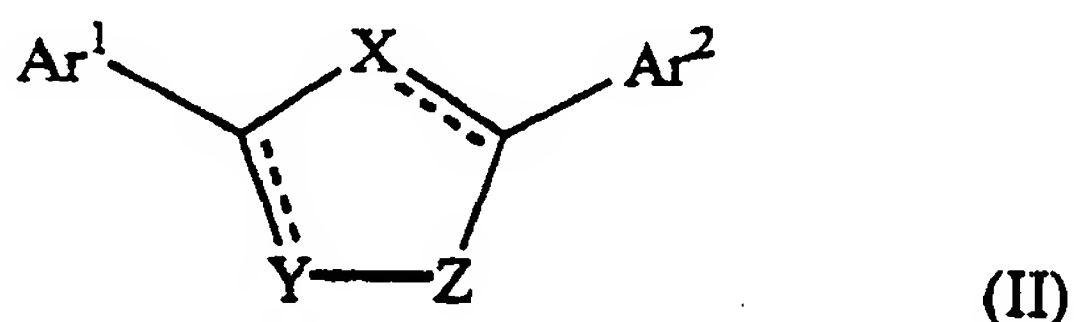
权利要求书 5 页 说明书 47 页 附图 4 页

[54] 发明名称 杂多环化合物及其作为金属移变谷氨酸受体拮抗剂的应用

[57] 摘要  
式(II)化合物,其中 X、Y、和 Z 独立地选自 N、O、S、C、和 CO,其中至少一个 X、Y、和 Z 是杂原子;Ar<sup>1</sup>和 Ar<sup>2</sup>独立地选自杂环基或稠合杂环基和芳基;所述化合物起金属移变谷氨酸受体拮抗剂作用,并且可用于治疗神经疾病和病症。



## 1. 式 II 化合物:



5 其中 X、Y、和 Z 独立地选自 N、O、S、C、和 CO，其中至少一个 X、Y、和 Z 是杂原子；

Ar<sup>1</sup> 和 Ar<sup>2</sup> 独立地选自含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的杂环或稠合杂环基团，所述基团选自苯基、苄基、1-萘基、2-萘基、茚基、蒽基、茚基、菲基、和苯并萘次甲基，其中 Ar<sup>1</sup> 和 Ar<sup>2</sup> 可任选被一个或多个选自下列的基团取代：-F、-Cl、-Br、-I、-OR、-SR、-SOR、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>NRR'、-OCOR、-OCONRR'、-NRCOR'、-NRCO<sub>2</sub>R'、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R、-CONRR'、-C(O)R、-CH(OR)R'、-CH<sub>2</sub>(OR)、-R、和 -A-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRR'；其中 R 或 R' 选自 H、CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、环烷基、烷基芳基、烷基杂芳基、杂环烷基、芳基，R 和 R' 一起形成一个环，A 定义为 CH<sub>2</sub>、O、NH、S、SO、SO<sub>2</sub>，且 n 是 1、2、3、或 4，

15 条件是：所述化合物不是 3-(2-吡啶基)-5-(2-硝基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(2-氯苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(3-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑、或 3-(2-吡啶基)-5-(2-溴-5-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 X 是 N，Y 是 N，且 Z 是 O。

3. 权利要求 2 的化合物，其中 Ar<sup>1</sup> 是 2-吡啶基，且 Ar<sup>2</sup> 是苯基。

4. 权利要求 3 的化合物，其中 Ar<sup>2</sup> 被一个或多个选自下列的基团取代：OCH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、Cl、F、Br、CH<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、和 CN。

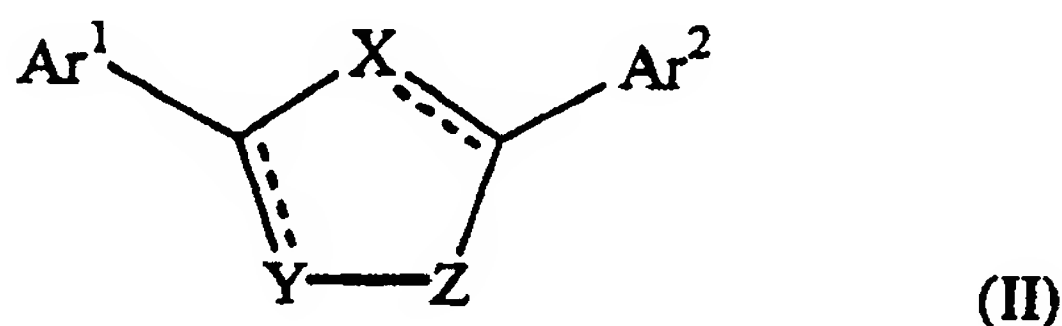
25 5. 权利要求 3 的化合物，其中 Ar<sup>1</sup> 是 2-吡啶基，其被一个或多个选自下列的基团取代：OCH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、F、和 Cl。

6. 权利要求 2 的化合物，其中 Ar<sup>1</sup> 是 2-吡啶基，且 Ar<sup>2</sup> 是 1-萘基。

7. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 是 N, Y 是 C, 且 Z 是 O。

8. 权利要求 7 的化合物, 其中  $Ar^1$  是 2-吡啶基, 其被一个或多个选自下列的基团取代:  $OCH_3$ 、 $CF_3$ 、F、和 Cl;  $Ar^2$  是苯基, 并且被一个或多个选自下列的基团取代:  $OCH_3$ 、 $CF_3$ 、Cl、F、Br、 $CH_3$ 、 $NO_2$ 、 $OCF_3$ 、  
5  $SCH_3$ 、和 CN。

9. 含有式 II 化合物和可药用赋形剂的药物组合物:



10 其中 X、Y、和 Z 独立地选自 N、O、S、C、和 CO, 其中至少一个 X、Y、和 Z 是杂原子;

$Ar^1$  和  $Ar^2$  独立地选自含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的杂环或稠合杂环基团, 所述基团选自苯基、苄基、1-萘基、2-萘基、茚基、蒽基、茚基、菲基、和苯并萘次甲基, 其中  $Ar^1$  和  $Ar^2$  可任选被一个或多个选自下列的基团取代: -F、-Cl、-Br、-I、-OR、-SR、-SOR、- $SO_2R$ 、  
15 - $SO_2NRR'$ 、-OCOR、-CONRR'、-NRCOR'、- $NRCO_2R'$ 、-CN、- $NO_2$ 、- $CO_2R$ 、-CONRR'、-C(O)R、-CH(OR)R'、- $CH_2(OR)$ 、-R、和 -A-( $CH_2$ )<sub>n</sub>-NRR'; 其中 R 或 R' 选自 H、 $CF_3$ 、 $C_1$ - $C_{10}$  烷基、环烷基、烷基芳基、烷基杂芳基、杂环烷基、芳基, R 和 R' 一起形成一个环, A 定义为  $CH_2$ 、O、NH、S、SO、 $SO_2$ , 且 n 是 1、2、3、或 4, 条件是: 所述化合物不是 3-(2-  
20 吡啶基)-5-(2-硝基苯基)-1,2,4-噁二唑或 3-(2-吡啶基)-5-(2-氯苯基)-1,2,4-噁二唑。

10. 权利要求 9 的组合物, 其中 X 是 N, Y 是 N, 且 Z 是 O。

11. 权利要求 10 的组合物, 其中  $Ar^1$  是 2-吡啶基, 且  $Ar^2$  是苯基。

12. 权利要求 11 的组合物, 其中  $Ar^2$  被一个或多个选自下列的基团取代: OMe、 $CF_3$ 、Cl、F、Br、 $CH_3$ 、 $NO_2$ 、CN、 $OCF_3$ 、和  $SCH_3$ 。  
25

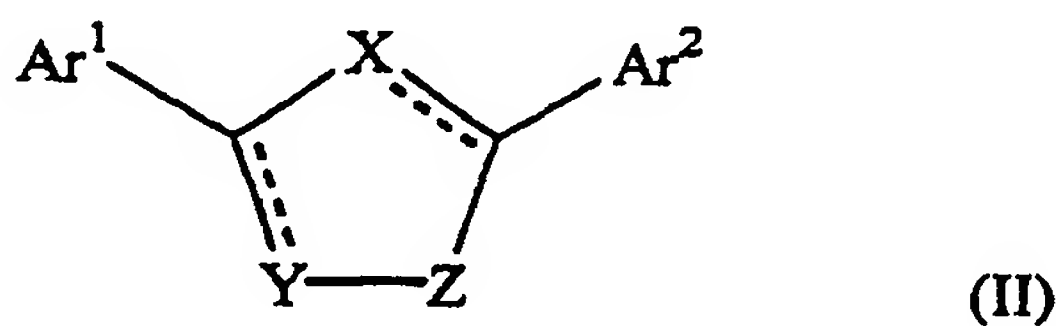
13. 权利要求 10 的组合物, 其中  $Ar^1$  是 2-吡啶基, 其被一个或多个选自下列的基团取代:  $OCH_3$ 、 $CF_3$ 、F、和 Cl。

14. 权利要求 10 的组合物, 其中  $Ar^1$  是 2-吡啶基, 且  $Ar^2$  是 1-萘基。

15. 权利要求 9 的组合物, 其中 X 是 N, Y 是 C, 且 Z 是 O。

16. 权利要求 15 的化合物, 其中  $Ar^1$  是 2-吡啶基, 其被一个或多个选自下列的基团取代:  $OCH_3$ 、 $CF_3$ 、F、和 Cl;  $Ar^2$  是苯基, 并且被一个或多个选自下列的基团取代:  $OCH_3$ 、 $CF_3$ 、Cl、F、Br、 $CH_3$ 、 $NO_2$ 、  
5 CN、 $OCF_3$ 、和  $SCH_3$ 。

17. 治疗与金属移变谷氨酸受体有关的疾病的方法, 包括给需要治疗的患者施用可药用量的式 II 化合物:



10 其中 X、Y、和 Z 独立地选自 N、O、S、C、和 CO, 其中至少一个 X、Y、和 Z 是杂原子;

$Ar^1$  和  $Ar^2$  独立地选自含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的杂环或稠合杂环基团, 所述基团选自苯基、苄基、1-萘基、2-萘基、茚基、蒽基、茚基、菲基、和苯并萘次甲基, 其中  $Ar^1$  和  $Ar^2$  可任选被一个或多个选自下列的基团取代: -F、-Cl、-Br、-I、-OR、-SR、-SOR、- $SO_2R$ 、- $SO_2NRR'$ 、-OCOR、-CONRR'、-NRCOR'、-NRCO<sub>2</sub>R'、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R、-CONRR'、-C(O)R、-CH(OR)R'、-CH<sub>2</sub>(OR)、-R、和 -A-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRR';  
15 其中 R 或 R' 选自 H、 $CF_3$ 、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、环烷基、烷基芳基、烷基杂芳基、杂环烷基、芳基, R 和 R' 一起形成一个环, A 定义为 CH<sub>2</sub>、O、NH、S、SO、SO<sub>2</sub>, 且 n 是 1、2、3、或 4, 条件是: 所述化合物不是 3-(2-吡啶基)-5-(2-氯苯基)-1,2,4-噁二唑。  
20

18. 权利要求 17 的方法, 其中 X 是 N, Y 是 N, 且 Z 是 O。

19. 权利要求 18 的方法, 其中  $Ar^1$  是 2-吡啶基, 且  $Ar^2$  是苯基。

20. 权利要求 18 的方法, 其中  $Ar^2$  被一个或多个选自下列的基团取代: OMe、 $CF_3$ 、Cl、F、Br、 $CH_3$ 、 $NO_2$ 、CN、 $OCF_3$ 、和  $SCH_3$ 。  
25

21. 权利要求 18 的方法, 其中  $Ar^1$  是 2-吡啶基, 其被一个或多个选自下列的基团取代:  $OCH_3$ 、 $CF_3$ 、F、和 Cl。

22. 权利要求 18 的方法, 其中  $Ar^1$  是 2-吡啶基, 且  $Ar^2$  是 1-萘基。

23. 权利要求 17 的方法, 其中 X 是 N, Y 是 C, 且 Z 是 O。

24. 权利要求 23 的方法, 其中  $Ar^1$  是 2-吡啶基, 其被一个或多个选自下列的基团取代:  $OCH_3$ 、 $CF_3$ 、F、和 Cl;  $Ar^2$  是苯基, 并且被一个或多个选自下列的基团取代:  $OCH_3$ 、 $CF_3$ 、Cl、F、Br、 $CH_3$ 、 $NO_2$ 、CN、  
5  $OCF_3$ 、和  $SCH_3$ 。

25. 权利要求 17 的方法, 其中所述与金属移变谷氨酸受体有关的疾病是神经疾病或病症。

26. 权利要求 17 的方法, 其中所述与金属移变谷氨酸受体有关的疾病是精神病。

10 27. 权利要求 17 的方法, 其中所述疾病或病症选自中风、头部创伤、缺氧性损伤、缺血性损伤、低血糖、癫痫、疼痛、偏头痛、帕金森氏病、老年痴呆、亨廷顿氏舞蹈病、和阿尔茨海默氏病。

28. 权利要求 17 的方法, 其中所述疾病或病症选自精神分裂症和抑郁症。

15 29. 选自下列的化合物: 3-(2-吡啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(3-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(1-萘基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶  
20 基)-5-(2,5-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(3-氟基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(3,5-二甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(3-氯-5-氟基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(3-氟-5-氟基苯基)-  
25 1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(3-氯-5-氟基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(5-氟吡啶-2-基)-5-(3-氟基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(5-氟吡啶-2-基)-5-(3-氟基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(5-氟吡啶-2-基)-5-(3-氟基-5-氟基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(3-氟吡啶-2-基)-5-(3-氟基苯基)-  
30 1,2,4-噁二唑、3-(5-氟吡啶-2-基)-5-(3,5-二甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-5-(3-氟基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-喹啉基)-5-(3-氟基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-基)-5-(3-氟基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(5-氯-2-甲



氧基苯基)-1, 2, 4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(2-氯-5-甲硫基苯基)-1, 2, 4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(2, 5, 6-三氟苯基)-1, 2, 4-噁二唑、2-[3-氯苯基]-4-[吡啶-2-基]-1, 3-噁唑和 3-(2-吡啶基)-5-(2, 5, 6-三氟苯基)-1, 2, 4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(3-硝基苯基)-1, 2, 4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(3-溴苯基)-1, 2, 4-噁二唑和它们的可药用盐。

30. 选自下列的化合物：2-(3, 5-二氯苯基)-4-(2-吡啶基)-1, 3-噁唑、2-(3-氯苯基)-4-(2-吡啶基)-1, 3-噁唑、2-(3-甲氧基苯基)-4-(2-吡啶基)-1, 3-噁唑、2-(2-氯苯基)-4-(2-吡啶基)-1, 3-噁唑、2-(3-三氟苯基)-4-(2-吡啶基)-1, 3-噁唑、2-(3-甲基苯基)-4-(2-吡啶基)-1, 3-噁唑、2-(1-萘基)-4-(2-吡啶基)-1, 3-噁唑、2-(3-三氟甲氧基苯基)-4-(2-吡啶基)-1, 3-噁唑、2-(2, 3-二氟苯基)-4-(2-吡啶基)-1, 3-噁唑、2-(2, 5-二氟苯基)-4-(2-吡啶基)-1, 3-噁唑、2-(3, 5-二氟苯基)-4-(2-吡啶基)-1, 3-噁唑、2-(3-氟基苯基)-4-(2-吡啶基)-1, 3-噁唑、2-(3, 5-二甲氧基苯基)-4-(2-吡啶基)-1, 3-噁唑、2-(2, 3-二氯苯基)-4-(2-吡啶基)-1, 3-噁唑、2-(3-氯-5-氟基苯基)-4-(2-吡啶基)-1, 3-噁唑、2-(3-氯-5-氟基苯基)-4-(2-吡啶基)-1, 3-噁唑、2-(3-氯-5-氟基苯基)-4-(2-吡啶基)-1, 3-噁唑、2-(3-氟基苯基)-4-(5-氟吡啶-2-基)-1, 3-噁唑、2-(3-氟基苯基)-4-(5-氟吡啶-2-基)-1, 3-噁唑、2-(3-氟基-5-氟基苯基)-4-(5-氟吡啶-2-基)-1, 3-噁唑、2-(3-氟基苯基)-4-(3-氟吡啶-2-基)-1, 3-噁唑、2-(3, 5-二甲氧基苯基)-4-(5-氟吡啶-2-基)-1, 3-噁唑、2-(3-氟基苯基)-4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1, 3-噁唑、2-(3-氟基苯基)-4-(2-喹啉基)-1, 3-噁唑、2-(3-氟基苯基)-4-(3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-基)-1, 3-噁唑、2-(5-氯-2-甲氧基苯基)-4-(2-吡啶基)-1, 3-噁唑、2-(2-氯-5-甲硫基苯基)-4-(2-吡啶基)-1, 3-噁唑、2-(2, 5, 6-三氟苯基)-4-(2-吡啶基)-1, 3-噁唑、2-[3-氯苯基]-4[吡啶-2-基]-1, 3-噁唑和 2-(2, 5, 6-三氟苯基)-4-(2-吡啶基)-1, 3-噁唑、2-(3-硝基苯基)-4-(2-吡啶基)-1, 3-噁唑、2-(3-溴苯基)-4-(2-吡啶基)-1, 3-噁唑和它们的可药用盐。

## 杂多环化合物及其作为金属 移变谷氨酸受体拮抗剂的应用

5

### 发明领域

本发明提供了对金属移变 (metabotropic) 谷氨酸受体有活性, 并且可用于治疗神经和精神疾病与障碍的化合物。

### 发明背景

10

最近在解释金属移变谷氨酸受体的神经生理作用方面的进展已确立了这些受体是急性和慢性神经和精神障碍与疾病治疗中的有希望的药物靶目标。然而, 实现该目标的主要挑战是开发出金属移变谷氨酸受体亚型选择性化合物。

15

谷氨酸是哺乳动物中枢神经系统 (CNS) 中的主要兴奋性神经递质。谷氨酸通过结合并由此激活细胞表面受体而产生对中枢神经元的作用。根据受体蛋白的结构特征、受体将信号转换到细胞中所用的工具、以及药理学特征, 这些受体已被分成两类, 即离子移变和金属移变谷氨酸受体。

20

金属移变谷氨酸受体 (mGluRs) 是 G 蛋白偶联受体, 其在结合谷氨酸后激活多种不同的细胞内第二信使系统。在完整哺乳动物神经元中, mGluRs 的激活引起一个或多个下述反应: 激活磷脂酶 C; 磷酸肌醇 (PI) 水解增加; 细胞内钙释放; 激活磷脂酶 D; 激活或抑制腺苷酸环化酶; 环腺苷酸 (cAMP) 形成增加或减少; 激活鸟苷酸环化酶; 环鸟苷酸 (cGMP) 形成增加或减少; 激活磷脂酶 A<sub>2</sub>; 花生四烯酸释放增加; 和电压与配体门控离子通道活性的增加或降低。Schoepp 等人, Trends Pharmacol. Sci. 14:13 (1993); Schoepp, Neurochem. Int. 24:439 (1994); Pin 等人, Neuropharmacology 34:1 (1995)。

25

30

已经通过分子克隆鉴定了称为 mGluR1 - mGluR8 的 8 种不同的 mGluR 亚型。参见例如 Nakanishi, Neuron 13:1031 (1994); Pin 等人, Neuropharmacology 34:1 (1995); Knopfel 等人, J. Med. Chem. 38:1417 (1995)。通过表达其它剪切形式的一些 mGluR 亚型, 发生了进一步的受体多样性。Pin 等人, PNAS 89:10331 (1992); Minakami 等人, BBRC 199:1136 (1994); Joly 等人, J. Neurosci. 15: 3970

(1995)。

根据氨基酸序列同源性、受体使用的第二信使系统、和它们的药理学特征，金属移变谷氨酸受体亚型可细分成三组，即第 I 组、第 II 组和第 III 组 mGluRs。Nakanishi, Neuron 13:1031 (1994); Pin 等人, Neuropharmacology 34:1 (1995); Knopfel 等人, J. Med. Chem. 38:1417 (1995)。

第 I 组 mGluRs 包括 mGluR1、mGluR5、和它们的其它剪切变型。激动剂与这些受体结合会导致磷脂酶 C 激活以及随后的细胞内钙活动。已使用电生理学测定证实了这些作用，例如在表达重组 mGluR1 受体的非洲蟾蜍卵母细胞中证实了这些作用。参见例如 Masu 等人, Nature 349:760 (1991); Pin 等人, PNAS 89:10331 (1992)。用表达重组 mGluR5 受体的卵母细胞获得了类似结果。Abe 等人, J. Biol. Chem. 267:13361 (1992); Minakami 等人, BBRC 199:1136 (1994); Joly 等人, J. Neurosci. 15:3970 (1995)。另外，如通过标准生化测定法所测试的那样，用激动剂激活在中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中表达的重组 mGluR1 受体会刺激 PI 水解、cAMP 形成、和花生四烯酸释放。Aramori 等人, Neuron 8:757 (1992)。

通过比较，观察到在 CHO 细胞中表达的 mGluR5 受体的激活刺激 PI 水解和随后的细胞内钙瞬变，但是不刺激 cAMP 形成或花生烯酸释放。Abe 等人, J. Biol. Chem. 267:13361 (1992)。然而，在 LLC-PK1 细胞中表达的 mGluR5 受体的激活导致 PI 水解和 cAMP 形成增加。Joly 等人, J. Neurosci. 15:3970 (1995)。第 I 组 mGluRs 的激动剂的效力是使君子氨酸 > 谷氨酸 = 鹅膏蕈氨酸 > (2S, 1'S, 2'S)-2-羧基环丙基) 甘氨酸 (L-CCG-I) > (1S, 3R)-1-氨基环戊烷-1,3-二甲酸 (ACPD)。与第 II 组和第 III 组 mGluRs 相比，使君子氨酸对第 I 组受体有较大选择性，但是也是离子移变 AMPA 受体的有效激活剂。Pin 等人, Neuropharmacology 34:1, Knopfel 等人, J. Med. Chem. 38:1417 (1995)。

缺乏亚型特异性 mGluR 激动剂和拮抗剂已阻碍了阐明特定 mGluRs 的生理作用，并且影响 CNS 的 mGluR 相关病生理过程尚不明确。然而，与第 II 组和第 III 组 mGluRs 相比，用可获得的非特异性激动剂和拮抗剂进行的研究已对第 I 组 mGluRs 有了一些一般认识。



阐明第 I 组 mGluRs 的生理作用的尝试表明, 激活这些受体可引起神经元兴奋。很多研究已证实, 通过施用给海马、脑皮层、小脑、和丘脑以及其它脑区域中的神经元, ACPD 可产生突触后兴奋作用。有证据表明, 这样的兴奋作用是由于直接激活突触后 mGluRs, 但是还有人提出, 发生了突触前 mGluRs 的激活, 从而导致神经递质释放增加。Baskys, Trends Pharmacol. Sci. 15: 92 (1992); Schoepp, Neurochem. Int. 24: 439 (1994); Pin 等人, Neuropharmacology 34: 1 (1995)。

药理实验表明第 I 组 mGluRs 起着该兴奋机制的介质的作用。在 iGluR 拮抗剂存在下, 低浓度使君子氨酸可再生出 ACPD 的作用。Hu 等人, Brain Res. 568: 339 (1991); Greene 等人, Eur. J. Pharmacol. 226: 279 (1992)。已知能激活 mGluR1 的两种苯基化合物, 即 (S)-3-羟基苯基甘氨酸 ((S)-3HPG) 和 (S)-3, 5-二羟基苯基甘氨酸 ((S)-DHPG) 也产生兴奋作用。Watkins 等人, Trends Pharmacol. Sci. 15: 33 (1994)。此外, 已知是 mGluR1 拮抗剂的化合物 (S)-4-羧基苯基甘氨酸 ((S)-4CPG)、(S)-4-羧基-3-羟基苯基甘氨酸 ((S)-4C3HPG)、和 (+)- $\alpha$ -甲基-4-羧基苯基甘氨酸 ((+)-MCPG) 可阻断该兴奋作用。Eaton 等人, Eur. J. Pharmacol. 244: 195 (1993); Watkins 等人, Trends Pharmacol. Sci. 15: 333 (1994)。

已有人提出金属移变谷氨酸受体涉及哺乳动物 CNS 中的多个正常过程。据表明, mGluRs 激活是诱导海马长期加强和小脑长期阻抑所需要的。Bashir 等人, Nature 363: 347 (1993); Bortolotto 等人, Nature 368: 740 (1994); Aiba 等人, Cell 79: 365 (1994); Aiba 等人, Cell 79: 377 (1994)。已证实了 mGluR 激活在感受伤害和止痛中的作用。Meller 等人, Neuroreport 4: 879 (1993)。此外, 已有人提出 mGluR 激活在多种其它正常过程中起调制作用, 这些过程包括突触传递、神经元发育、编程性神经元死亡、突触可塑性、空间学习、嗅觉记忆、心脏活动的中枢控制、醒、运动原控制、和前庭眼球反射的控制。通常参见 Nakanishi, Neuron 13: 1031 (1994); Pin 等人, Neuropharmacology 34: 1; Knopfel 等人, J. Med. Chem. 38: 1417 (1995)。

还有人提出金属移变谷氨酸受体在影响 CNS 的多种病生理过程和疾病中起作用。这些过程和疾病包括中风、头部创伤、缺氧和缺血性

损伤、低血糖、癫痫、和神经变性疾病例如阿尔茨海默氏病。Schoepp 等人, Trends Pharmacol. Sci. 14:13 (1993); Cunningham 等人, Life Sci. 54:135 (1994); Hollman 等人, Ann. Rev. Neurosci. 17:31 (1994); Pin 等人, Neuropharmacology 34:1 (1995); Knopfel 等人, J. Med. Chem. 38:1417 (1995)。据信, 这些病症中的许多病变是由于谷氨酸诱导的 CNS 神经元高度兴奋。因为第 I 组 mGluRs 似乎通过突触后机制增强谷氨酸介导的神经元兴奋, 所以它们的激活可能会导致病变。依次, 第 I 组 mGluR 受体的选择性拮抗剂可能有治疗价值, 具体来说可用作神经保护剂、止痛剂、或抗惊厥剂。

用可获得的 mGluR 激动剂和拮抗剂评价治疗可能性的初步实验已经产生了似乎矛盾的结果。例如, 据报道, 将 ACPD 施加给海马神经元导致了癫痫发作和神经元损害 (Sacaan 等人, Neurosci. Lett. 139:77 (1992); Lipparti 等人, Life Sci. 52:85 (1993)。然而, 其它研究表明, ACPD 抑制了癫痫样活动, 并且还表现出神经保护性质。Taschenberger 等人, Neuroreport 3:629 (1992); Sheardown, Neuroreport 3:916 (1992); Koh 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:9431 (1991); Chiamulera 等人, Eur. J. Pharmacol. 216:335 (1992); Siliprandi 等人, Eur. J. Pharmacol. 219:173 (1992); Pizzi 等人, J. Neurochem. 61:683 (1993)。

这些相矛盾的结果可能是由于 ACPD 缺乏选择性, 其引起了几种不同 mGluR 亚型的激活。在发现神经元损害的实验中, 第 I 组 mGluRs 似乎被激活了, 由此增强了不需要的兴奋性神经传递。在表现出神经保护作用的实验中, 似乎发生了第 II 组和/或第 III 组 mGluRs 的激活, 从而抑制了突触前谷氨酸释放, 并减轻了兴奋性神经传递。

这种解释与下述观察结果是一致的: (S)-4C3HPG——一种第 I 组 mGluR 拮抗剂和第 II 组 mGluR 激动剂在 DBA/2 小鼠中预防了听原性癫痫发作, 而第 II 组 mGluR 选择性激动剂 DCG-IV 和 L-CCG-I 保护神经元不受 NMDA-和 KA-诱导的毒性的影响。Thomsen 等人, J. Neurochem. 62:2492 (1994); Bruno 等人, Eur. J. Pharmacol. 256:109 (1994); Pizzi 等人, J. Neurochem. 61:683 (1993)。

根据上面的描述, 很明显目前可获得的 mGluR 激动剂和拮抗剂由于缺乏效力和选择性而价值有限。此外, 大多数目前可获得的化合物

是生物利用度很有限的氨基酸或氨基酸衍生物，这阻碍了进行体内研究来评价 mGluR 的生理、药理及其治疗可能性。选择性地抑制金属移变谷氨酸受体第 I 组亚型的化合物应当可用于治疗神经障碍和疾病例如老年痴呆、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏舞蹈病、疼痛、偏头痛、癫痫、头部创伤、缺氧和缺血性损伤，精神障碍例如精神分裂症、抑郁症、和焦虑症，眼科疾病例如各种视网膜病如糖尿病性视网膜病、青光眼，和听觉神经障碍例如耳鸣，和神经病性疼痛病症，包括神经病例如糖尿病性神经病、化疗引起的神经病、疱疹后神经痛、和三叉神经痛。

因此，需要对 mGluR 亚型，特别是第 I 组受体亚型表现出高选择性的有效 mGluR 激动剂和拮抗剂。

#### 发明概述

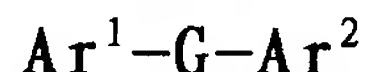
因此，本发明的目的是提供对单一金属移变谷氨酸受体亚型表现出高效力和选择性的金属移变谷氨酸受体活性化合物，并提供制备这些化合物的方法。

本发明的另一目的是提供含有对单一金属移变谷氨酸受体亚型表现出高效力和选择性的化合物的药物组合物，并提供制备这些药物组合物的方法。

本发明的另一目的是提供抑制第 I 组 mGluR 受体激活，和抑制由于第 I 组 mGluR 受体、具体来说是 mGluR5 的兴奋性激活而引起的神经元损害的方法。

本发明的另一目的是提供治疗与第 I 组 mGluR 受体、具体来说是 mGluR5 的兴奋性激活有关的疾病的方法。

为了实现这些和其它目的，本发明提供了第 I 组 mGluRs、具体来说是 mGluR5 的有效拮抗剂。这些激动剂可由式 I 代表，



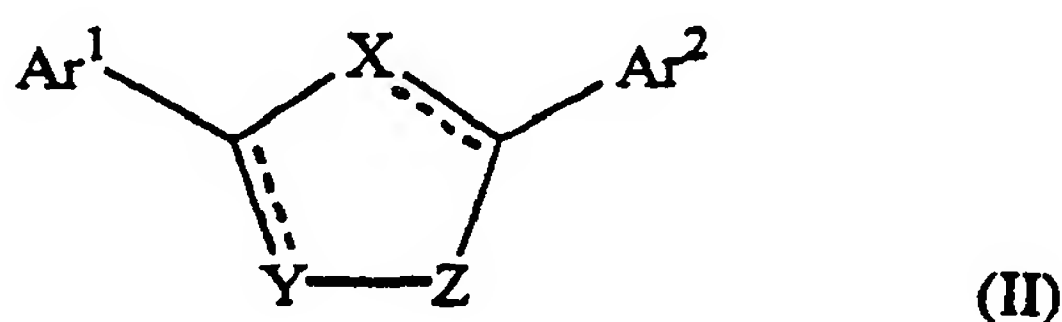
其中  $\text{Ar}^1$  是任选取代的杂芳基团，且  $\text{Ar}^2$  是任选取代的苯环。G 是不仅与  $\text{Ar}^1$  和  $\text{Ar}^2$  共价结合，以及促进  $\text{Ar}^1$  和  $\text{Ar}^2$  呈现合适的空间取向，而且自身还与蛋白相互作用以影响受体结合的基团。

在另一本发明实施方案中，G 选自  $\text{NH-}$ 、 $\text{-S-}$ 、 $\text{-O-}$ 、 $\text{-CO-}$ 、 $\text{-CONH-}$ 、 $\text{-CONHCH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CONH-}$ 、 $\text{-CNHNH-}$ 、 $\text{-CNHNHCH}_2\text{-}$ 、 $\text{-C=NO-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{NHCH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$ 、 $\text{-NHCH}_2\text{CO-}$ 、 $\text{-NHCH}_2\text{CHOH-}$ 、 $\text{-NHCNHNH-}$ 、 $\text{-NHCONH-}$ 、环戊

烷、环戊二烯、呋喃、噻吩、吡咯烷、吡咯、2-咪唑啉、3-咪唑啉、4-咪唑啉、咪唑、吡唑啉、吡唑烷、咪唑烷、噁唑、2-噁唑、噻唑、异噁唑、异噻唑、1H-1,2,4-三唑、1H-1,2,3-三唑、1,2,4-噁噻唑、1,3,4-噁噻唑、1,4,2-二噁唑、1,4,2-噁噻唑、1,2,4-噁二唑、1,2,4-噻二唑、1,2,5-噁二唑、1,2,5-噻二唑、1,3,4-噁二唑、1,3,4-噻二唑、1H-四唑、环己烷、哌啶、四氢吡啶、1,4-二氢吡啶、吡啶、苯、四氢吡喃、3,4-二氢-2H-吡喃、2H-吡喃、4H-吡喃、四氢噻喃、3,4-二氢-2H-噻喃、2H-硫杂环己二烯、4H-噻喃、吗啉、硫代吗啉、哌嗪、哒嗪、嘧啶、吡嗪、1,2,4-三嗪、1,2,3-三嗪、1,3,5-三嗪、和1,2,4,5-四嗪。

在本发明另一实施方案中， $Ar^1$ 选自苯基、苄基、萘基、苊基、蒽基、茚基、菲基、和苯并萘次甲基，且 $Ar^2$ 选自噻唑基、呋喃基、吡喃基、2H-吡咯基、噻吩基、吡咯甲酰基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、苯并噻唑、苯并咪唑、3H-吲哚基、吲哚基、吲唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、茶啶基、喹唑啉基、噌啉基、异噻唑基、喹喔啉基、吲嗪基、异吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、和色烯基。

在另一实施方案中，本发明化合物可由式 II 代表：



其中 X、Y、和 Z 独立地选自 N、O、S、C、和 CO，其中至少一个 X、Y、和 Z 是杂原子；

$Ar^1$  和  $Ar^2$  独立地选自含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的杂环或稠合杂环基团，所述基团选自苯基、苄基、1-萘基、2-萘基、苊基、蒽基、茚基、菲基、和苯并萘次甲基，其中  $Ar^1$  和  $Ar^2$  可任选被一个或多个选自下列的基团取代：-F、-Cl、-Br、-I、-OR、-SR、-SOR、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>NRR'、-OCOR、-OCONRR'、-NRCOR'、-NRCO<sub>2</sub>R'、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R、-CONRR'、-C(O)R、-CH(OR)R'、-CH<sub>2</sub>(OR)、-R、和 -A-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRR'；



其中 R 或 R' 选自 H、CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、环烷基、烷基芳基、烷基杂芳基、杂环烷基、芳基，R 和 R' 一起形成一个环，且 A 定义为 CH<sub>2</sub>、O、NH、S、SO、SO<sub>2</sub>，且 n 是 1、2、3、或 4。所述杂环或稠合杂环优选选自喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、和吡嗪基。

在优选的本发明实施方案中，化合物选自 3-(2-吡啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(3-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(2-氯苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(3-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(1-萘基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(2,3-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(2,5-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(3,5-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(3-氟基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(3,5-二甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(3-氯-5-氟基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(3-氯-5-氟基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(3-氯-5-氟基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(5-氟吡啶-2-基)-5-(3-氟基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(5-氟吡啶-2-基)-5-(3-氟基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(5-氟吡啶-2-基)-5-(3-氟基-5-氟基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(3-氟吡啶-2-基)-5-(3-氟基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(5-氟吡啶-2-基)-5-(3,5-二甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-5-(3-氟基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-喹啉基)-5-(3-氟基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-基)-5-(3-氟基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(2-氯-5-甲硫基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(2-溴-5-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(2,5,6-三氟苯基)-1,2,4-噁二唑、2-[3-氯苯基]-4-[吡啶-2-基]-1,3-噁唑和 3-(2-吡啶基)-5-(2,5,6-三氟苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(3-硝基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(3-溴苯基)-1,2,4-噁二唑和它们的可药用盐。

在另一个本发明实施方案中, 所述化合物选自 2-(3,5-二氯苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-(3-氯苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-(3-甲氧基苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-(2-氯苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-(3-三氟苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-(3-甲基苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-(1-萘基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-(3-三氟甲氧基苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-(2,3-二氟苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-(2,5-二氟苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-(3,5-二氟苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-(3-氟基苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-(3,5-二甲氧基苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-(2,3-二氟苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-(3-氯-5-氟基苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-(3-氯-5-氟基苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-(3-氟基苯基)-4-(5-氯吡啶-2-基)-1,3-噁唑、2-(3-氟基苯基)-4-(5-氟吡啶-2-基)-1,3-噁唑、2-(3-氟基-5-氟苯基)-4-(5-氟吡啶-2-基)-1,3-噁唑、2-(3-氟基苯基)-4-(3-氟吡啶-2-基)-1,3-噁唑、2-(3,5-二甲氧基苯基)-4-(5-氟吡啶-2-基)-1,3-噁唑、2-(3-氟基苯基)-4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1,3-噁唑、2-(3-氟基苯基)-4-(2-喹啉基)-1,3-噁唑、2-(3-氟基苯基)-4-(3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-基)-1,3-噁唑、2-(5-氯-2-甲氧基苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-(2-氯-5-甲硫基苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-(2-溴-5-甲氧基苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-(2,5,6-三氟苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-[3-氯苯基]-4-[吡啶-2-基]-1,3-噁唑和 2-(2,5,6-三氟苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-(3-硝基苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-(3-溴苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑和它们的可药用盐。

依据本发明另一实施方案, 本发明提供了包含上述式 I 和式 II 化合物与可药用稀释剂或赋形剂的药物组合物。

依据本发明另一实施方案, 本发明提供了制备上述化合物的方法。具体来说, 本发明化合物一般可通过在含有合适的  $Ar^1$  和  $Ar^2$  基团的两个前体化合物之间形成 G 基团而制得。当该连接基团含有 1,2,4-噁二唑时, 该杂环可用众所周知的技术制得, 例如偕胺肟与酰氯的反应, 或者偕胺肟与酰基咪唑的反应。下文实施例 3-6 提供了

该转化的举例说明。

脎胺脎可用众所周知的技术通过将  $\text{Ar}^1$  取代的脎与羟基胺反应而制得。下文在实施例 1 中提供了该转化的举例说明。

在大多数情况下，前体  $\text{Ar}^2$  羰基氯易于获得，或者可用简单的有机化学方法制得。例如，可通过与例如亚硫酸氯或草酰氯反应来将羧酸转化成相应的酰氯。

当连接基团含有 1,3-噁唑时，化合物可按照类似于 Kelly 等人在 J. Org. Chem. 61, 4623-4633 (1996) 中描述的方法制得。3,5-二取代的-1,3-噁唑可通过将卤代酮与酰胺在回流的甲苯中反应 3 天而制得。将所得混合物冷却至室温，除去溶剂并纯化残余物。

依据另一本发明实施方案，本发明提供了抑制第 I 组 mGluR 受体、具体来说 mGluR5 激活的方法，包括用有效量的上述化合物处理第 I 组 mGluR 受体。

在本发明另一实施方案中，本发明提供了抑制由于第 I 组 mGluR 受体兴奋性激活而引起的神经元损害的方法，包括用有效量的上述化合物处理神经元。

在本发明另一实施方案中，本发明提供了治疗与谷氨酸引起的神经元损害有关的疾病或病症的方法，或者治疗与第 I 组 mGluR 激活有关或可用第 I 组 mGluR 拮抗剂治疗的疾病或病症的方法，包括给患有所述疾病或病症的患者施用有效量的上述组合物，其中所述疾病或病症选自老年痴呆、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏舞蹈病、疼痛、偏头痛、癫痫、头部创伤、缺氧和缺血性损伤，精神障碍例如精神分裂症、抑郁症、焦虑症，糖尿病性视网膜病、青光眼、耳鸣、糖尿病性神经病、化疗引起的神经病、疱疹后神经痛、和三叉神经痛。

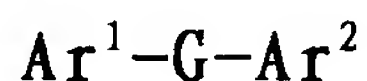
通过阅读下述详细描述，本发明的其它目的、特征和优点将变得显而易见。然而，应当理解，虽然这些详细描述和特定实施例给出了优选的本发明实施方案，但是它们仅是举例说明，因为对于本领域技术人员来说，通过阅读该详细描述，在本发明实质和范围内的各种不同改变都是显而易见的。

#### 附图简述

附图 1 表示的本发明化合物的实例。

## 发明详述

本发明提供了是 mGluR5 的有效选择性拮抗剂的化合物。本发明化合物可由式 I 代表，



其中  $\text{Ar}^1$  是任选取代的杂环基团，且  $\text{Ar}^2$  是任选取代的碳环基团。G 是不仅与  $\text{Ar}^1$  和  $\text{Ar}^2$  共价结合，以及促进  $\text{Ar}^1$  和  $\text{Ar}^2$  呈现合适的空间取向，而且自身还与蛋白相互作用以允许受体结合的基团。

$\text{Ar}^1$  和  $\text{Ar}^2$  基团的结构

$\text{Ar}^1$  基团一般定义为杂环基团， $\text{Ar}^2$  一般定义为碳环基团。 $\text{Ar}^1$  和  $\text{Ar}^2$  基团可以是单环或稠合二环基团。 $\text{Ar}^2$  优选定义为芳基或烷芳基。 $\text{Ar}^1$  优选定义为杂环基、杂芳基或杂芳基烷基。 $\text{Ar}^1$  的环系可包含最高达 4 个独立地选自 N、S 和 O 的杂原子。当  $\text{Ar}^1$  是杂芳基环或环系时，其优选包含 1 个或 2 个杂原子。至少一个杂原子优选为氮(N)。杂环或稠合杂环基团优选选自喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、和吡嗪基。

单环  $\text{Ar}^1$  基团包括但不限于：噻唑基、呋喃基、吡喃基、2H-吡咯基、噻吩基、吡咯甲酰基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、和哒嗪基。单环  $\text{Ar}^2$  基团包括但不限于苯基和苄基。稠合二环  $\text{Ar}^2$  包括但不限于萘基、茛基、蒽基、茚基、菲基、和苯并萘次甲基。稠合二环  $\text{Ar}^1$  基团包括但不限于苯并噻唑、苯并咪唑、3H-吲哚基、吲哚基、吲唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、萘啶基、喹唑啉基、噌啉基、异噻唑基、喹喔啉基、吲嗪基、异吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、和色烯基。 $\text{Ar}^1$  优选为 2-吡啶基。 $\text{Ar}^2$  优选为取代的苯基。

$\text{Ar}^1$  和  $\text{Ar}^2$  可任选被一个或多个选自下列的基团取代：卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_3$  烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$  O-烷基、-OH、-OCF<sub>3</sub>、-COOR、-COR、-SOR、-SO<sub>2</sub>NRR'、-NRR'、-CN、-CF<sub>3</sub>、-CONRR'、-A-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRR'，其中 A 是 C、O、N、SO、SO<sub>2</sub>，R 和 R' 独立地选自  $\text{C}_1\text{-C}_3$  烷基、H、环烷基、杂环烷基、芳基，且 n 是 1、2、3、或 4。

G 的结构

G 一般由 1-14 个原子构成。G 可独立地选自下列原子：C、H、N、O、和 S。



G 可以由非环基团构成。这些非环基团的几个实例是-NH- (胺)、  
-S- (硫醚)、-O- (醚)、-CO- (酮)、-CONH- (酰胺)、-CONHCH<sub>2</sub>-、  
-CH<sub>2</sub>CONH-、-CNHNH- (脒)、-CNHNHCH<sub>2</sub>-、-C=NO-CH<sub>2</sub>- (methoxime)、  
-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-、-NHCH<sub>2</sub>CO-、-NHCH<sub>2</sub>CHOH-、-NHCNHNH- (胍)、  
5 和-NHCONH- (脲)。

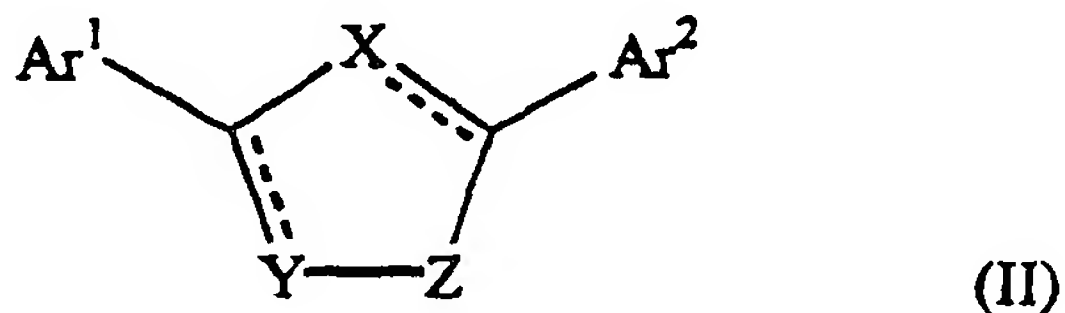
在 G 中, 原子还可以排列成 5 元环。这些 5 元环的几个实例是环  
戊烷、环戊二烯、呋喃、噻吩、吡咯烷、吡咯、2-咪唑啉、3-咪唑啉、  
4-咪唑啉、咪唑、吡唑啉、吡唑烷、咪唑烷、噁唑、2-噁唑、噻唑、  
异噁唑、异噻唑、1H-1, 2, 4-三唑、1H-1, 2, 3-三唑、1, 2, 4-噁噻唑、  
10 1, 3, 4-噁噻唑、1, 4, 2-二噁唑、1, 4, 2-噁噻唑、1, 2, 4-噁二唑、1, 2, 4-  
噻二唑、1, 2, 5-噁二唑、1, 2, 5-噻二唑、1, 3, 4-噁二唑、1, 3, 4-噻二  
唑、和 1H-四唑。1, 2, 4-噁二唑是最优选的。

在 G 中, 原子还可以排列成 6 元环。这些 6 元环的几个实例是环  
己烷、哌啶、四氢吡啶、1, 4 二氢吡啶、吡啶、苯、四氢吡喃、3, 4-  
15 二氢-2H-吡喃、2H-吡喃、4H-吡喃、四氢噻喃、3, 4-二氢-2H-噻喃、  
2H-硫杂环己二烯、4H-噻喃、吗啉、硫代吗啉、哌嗪、哒嗪、嘧啶、  
吡嗪、1, 2, 4-三嗪、1, 2, 3-三嗪、1, 3, 5-三嗪、和 1, 2, 4, 5-四嗪。

在 G 中, 原子还可以排列成具有一个或多个羰基的 5 元或 6 元环。  
这些环的几个实例是 2-氮杂环丁烷酮、1, 2-二氮杂环丁烷-3-酮、环  
20 戊酮、2-环戊烯酮、2-吡咯烷酮、3-吡咯啉-2-酮、琥珀酰亚胺、马  
来酰亚胺、3-吡唑烷酮、2-咪唑烷酮、4-咪唑啉-2-酮、2H-咪唑-2-  
酮、4-咪唑啉酮、3-吡唑啉-5-酮、乙内酰脲、1H-咪唑-2, 5-二酮、2-噁  
唑啉-4-酮、2-噁唑烷酮、3-噁唑啉-5-酮、3 (2H)-异噁唑酮、2, 4-噁  
唑烷二酮、1, 2, 4-三唑啉-3, 5-二酮、2, 4-二氢-3H-1, 2, 4-三唑-3-酮、  
25 2H-吡喃-2-酮、2 (1H)-吡啶酮、2 (1H)-吡嗪酮、4 (3H)-嘧啶酮、3, 4-  
二氢嘧啶-4-酮、戊二酰亚胺、4, 6-(1H, 5H)-嘧啶二酮、1, 3, 5-三嗪-  
2 (1H)-酮、和氰尿酸。

在优选的实施方案中, G 包含杂环 5-元环系。G 优选为噁唑或  
1, 2, 4-噁二唑环。相对于 Ar<sup>1</sup> 和 Ar<sup>2</sup>, G 可具有两种可能取向中的任一  
30 种。例如, 本发明优选具有 4-(Ar<sup>1</sup>)-2-(Ar<sup>2</sup>)-噁唑或 3-(Ar<sup>1</sup>)-5-  
(Ar<sup>2</sup>)-1, 2, 4-噁二唑构型的化合物。

在另一实施方案中, 本发明化合物可由式 II 代表:



其中 X、Y、和 Z 独立地选自 N、O、S、C、和 CO，其中至少一个 X、Y、和 Z 是杂原子；

- 5 Ar<sup>1</sup> 和 Ar<sup>2</sup> 独立地选自含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的杂环或稠合杂环基团，所述基团选自苯基、苄基、1-萘基、2-萘基、茚基、蒽基、茚基、菲基、和苯并萘次甲基，其中 Ar<sup>1</sup> 和 Ar<sup>2</sup> 可任选被一个或多个选自下列的基团取代：-F、-Cl、-Br、-I、-OR、-SR、-SOR、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>NRR'、-OCOR、-OCONRR'、-NRCOR'、-NRCO<sub>2</sub>R'、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R、  
10 -CONRR'、-C(O)R、-CH(OR)R'、-CH<sub>2</sub>(OR)、-R、和 -A-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRR'；其中 R 或 R' 选自 H、CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、环烷基、烷基芳基、烷基杂芳基、杂环烷基、芳基，R 和 R' 一起形成一个环，且 A 定义为 CH<sub>2</sub>、O、NH、S、SO、SO<sub>2</sub>，且 n 是 1、2、3、或 4。

- 在优选的本发明实施方案中，化合物选自 3-(2-吡啶基)-5-(3,5-  
15 二氯苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(3-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(2-氯苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(3-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑、  
20 3-(2-吡啶基)-5-(1-萘基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(2,5-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(3-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(3,5-二甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-  
25 吡啶基)-5-(3-氯-5-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(3-氯-5-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(3-氯-5-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(5-氯吡啶-2-基)-5-(3-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(5-氯吡啶-2-基)-5-(3-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(5-氯吡啶-2-基)-5-(3-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(5-氯吡啶-2-

基)-5-(3-氰基-5-氟苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(3-氟吡啶-2-基)-5-(3-  
氰基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(5-氟吡啶-2-基)-5-(3,5-二甲氧基苯  
基)-1,2,4-噁二唑、3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-5-(3-氰基苯基)-  
1,2,4-噁二唑、3-(2-喹啉基)-5-(3-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(3-  
5 氯-5-三氟甲基吡啶-2-基)-5-(3-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡  
啶基)-5-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(2-  
氯-5-甲硫基苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(2-溴-5-甲氧基  
苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(2,5,6-三氟苯基)-1,2,4-噁  
二唑、2-[3-氯苯基]-4-[吡啶-2-基]-1,3-噁唑和 3-(2-吡啶基)-5-  
10 (2,5,6-三氟苯基)-1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(3-硝基苯基)-  
1,2,4-噁二唑、3-(2-吡啶基)-5-(3-溴苯基)-1,2,4-噁二唑和它们的  
可药用盐。

在另一个本发明实施方案中，所述化合物选自 2-(3,5-二氯苯  
基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-(3-氯苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁  
15 唑、2-(3-甲氧基苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-(2-氯苯基)-4-(2-  
吡啶基)-1,3-噁唑、2-(3-三氟苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-(3-  
甲基苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-(1-萘基)-4-(2-吡啶基)-  
1,3-噁唑、2-(3-三氟甲氧基苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-(2,3-  
二氟苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-(2,5-二氟苯基)-4-(2-吡啶  
20 基)-1,3-噁唑、2-(3,5-二氟苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-(3-氟  
基苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-(3,5-二甲氧基苯基)-4-(2-吡  
啶基)-1,3-噁唑、2-(2,3-二氯苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-(3-  
氯-5-氟基苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-(3-氟-5-氟基苯基)-4-  
(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-(3-氯-5-氟苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、  
25 2-(3-氟基苯基)-4-(5-氟吡啶-2-基)-1,3-噁唑、2-(3-氟基苯基)-4-  
(5-氟吡啶-2-基)-1,3-噁唑、2-(3-氟基-5-氟苯基)-4-(5-氟吡啶-2-  
基)-1,3-噁唑、2-(3-氟基苯基)-4-(3-氟吡啶-2-基)-1,3-噁唑、2-  
(3,5-二甲氧基苯基)-4-(5-氟吡啶-2-基)-1,3-噁唑、2-(3-氟基苯  
基)-4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1,3-噁唑、2-(3-氟基苯基)-4-(2-喹啉  
30 基)-1,3-噁唑、2-(3-氟基苯基)-4-(3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-基)-  
1,3-噁唑、2-(5-氯-2-甲氧基苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-(2-  
氯-5-甲硫基苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-(2-溴-5-甲氧基苯

基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-(2,5,6-三氟苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-[3-氯苯基]-4-[吡啶-2-基]-1,3-噁唑和 2-(2,5,6-三氟苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-(3-硝基苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑、2-(3-溴苯基)-4-(2-吡啶基)-1,3-噁唑和它们的可药用盐。

#### 5 制备第 I 组 mGluR 拮抗剂

制备本发明化合物的许多原料可商购获得，例如从 Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI) 购得。此外，本发明化合物易于使用本领域众所周知的简单转化由可获得的前体制得。本领域技术人员应当理解，本发明第 I 组 mGluR 拮抗剂可用熟知的有机化学技术通过众所周知的方法制得。合适的反应描述在有机化学标准教科书中。例如参见 March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 2d ed., McGraw Hill (1977)。

更具体来说，本发明化合物一般可通过在含有合适的  $Ar^1$  和  $Ar^2$  基团的两个前体化合物之间形成 G 基团而制得。当该连接基团含有 1,2,4-噁二唑时，该杂环可用众所周知的技术制得，例如偕胺肟与酰氯的反应，或者偕胺肟与酰基咪唑的反应。下文实施例 3-6 提供了该转化的举例说明。

偕胺肟可用众所周知的技术通过将  $Ar^1$  取代的肟与羟基胺反应而制得。下文在实施例 1 中提供了该转化的举例说明。

在大多数情况下，前体  $Ar^2$  酰氯易于获得，或者可用简单的有机化学方法制得。例如，可通过与例如亚硫酸酰氯或草酰氯反应来将羧酸转化成相应的酰氯。

当连接基团含有 1,3-噁唑时，化合物可按照类似于 Kelly 等人在 J. Org. Chem. 61, 4623-4633 (1996) 中描述的方法制得。3,5-二取代的-1,3-噁唑可通过将卤代酮与酰胺在回流的甲苯中混合 3 天而制得。将所得混合物冷却至室温，除去溶剂并纯化残余物。

#### 测试化合物的第 I 组 mGluR 拮抗剂活性

本发明化合物的药理性质可用机能活动标准测定法来分析。谷氨酸受体测定法的实例是本领域众所周知的，例如参见 Aramori 等人, Neuron 8:757 (1992); Tanabe 等人, Neuron 8:169 (1992); Miller 等人, J. Neuroscience 15:6103 (1995); Balazs, 等人, J. Neurochemistry 69:151 (1997)。将在这些出版物中描述的方法引入



本发明以作参考。

方便起见，可通过在表达结合化合物的 mGluR5 的细胞中测定细胞内  $[Ca^{2+}]_i$  活动的测定法来测试本发明化合物。适于该测定的众所周知的细胞系描述在 Miller 等人, J. Neuroscience 15:6103 (1995) 中, 该文献引入本发明以作参考。据表明, 将大鼠星形细胞暴露于生长因子基本成纤维细胞生长因子 EGF 或转化生长因子- $\alpha$ 显著地增加了内源性 mGluR5 的蛋白表达和机能活动 (Miller 等人, J. Neuroscience, 15(9): 6103-6109, 1995)。

简言之, 使用 Miller 等人的方法的改进形式, 由 3-5 天大小的 Sprague-Dawley 大鼠幼崽制备初始星形细胞培养物, 并在含有胎牛血清 (FCS) 的 Dulbecco's 改性 Eagle's 培养基 (DMEM) 中铺在聚 L 赖氨酸包被的烧瓶中。为了进行比色杯分析, 在烧瓶中用生长因子将培养物正调节 3-5 天, 然后收获并制备以进行如上所述的  $[Ca^{2+}]_i$  活动测定 (Nemeth 等人, 1998)。

为了进行荧光成像板读数计 (FLIPR) 分析, 将细胞接种到具有黑色侧面的聚 D 赖氨酸包被的透明底 96-孔平板上, 用生长因子正调节 3 天后, 进行  $[Ca^{2+}]_i$  活动分析。

FLIPR 实验是用设置为 0.800 W 和 0.4 秒 CCD 摄影光闸速度的激光器进行的。首先用存在于细胞平板各孔中的 180  $\mu$ l 缓冲液开始 FLIPR 实验。分别加入化合物后, 以一秒钟的间隔抽取 50 次荧光信号, 然后以 5 秒钟的间隔抽取 3 次。以在样本期间内反应的峰高来表示反应。

从以一式两份方式进行的 8 点浓度反应曲线 (CRC) 中获得数据来确定  $EC_{50}$  和  $IC_{50}$ 。激动剂 CRC 是通过将对于平板所观察到的所有反应按比例缩放至最大反应而产生的。将激动剂攻击的拮抗剂阻断规一成在相同平板上的 14 个对照孔中的平均激动剂攻击反应。下文在实施例 4 中提供了测试本发明化合物的详细方案。

制备含有 mGluR 拮抗剂的药物组合物及其在治疗神经病中的应用

本发明化合物可用于治疗神经障碍或疾病。虽然这些化合物一般用于治疗人类患者, 但是它们也可用于兽医以治疗类似或相同疾病。

在治疗和/或诊断应用中, 可配制本发明化合物以适于多种不同给药方式, 包括适于系统和局部或定位给药。技术和制剂一般可参见 REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (第 18 版), Mack Publishing

Co. (1990)。

本发明化合物在很宽的剂量范围内有效。例如，在成人患者的治疗中，可使用约 0.01 - 约 1000 mg/60-70 kg 成人体重/天、优选为约 0.5 - 约 100 mg/60-70 kg 成人体重/天的剂量。更优选的剂量为约 2 mg - 约 70 mg/60-70 kg 成人体重/天。准确的剂量将取决于给药途径、施用化合物的剂型、所治疗的个体、所治疗个体的体重、和临床医师的偏好以及经验。

可药用盐一般是本领域技术人员众所周知的，并且可包括例如但不限于乙酸盐、苯磺酸盐、besylate、苯甲酸盐、碳酸氢盐、酒石酸氢盐、溴化物、乙二胺四乙酸钙盐、右旋樟脑磺酸盐、碳酸盐、柠檬酸盐、乙二胺四乙酸盐、edisylate、estolate、乙磺酸盐、富马酸盐、gluceptate、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰基对氨基苯胂酸盐、己基间苯二酚盐、hydrabamine、氢溴酸盐、盐酸盐、羟萘甲酸盐、氢碘酸盐、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐(扑酸)、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐或 teoclate。其它可药用盐可参见例如上文所述的 REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (第 18 版)。

优选的可药用盐包括例如乙酸盐、苯甲酸盐、溴化物、碳酸盐、柠檬酸盐、葡萄糖酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、双羟萘酸盐(扑酸)、磷酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、或酒石酸盐。

根据所治疗的特定病症，可将活性剂配制成液体或固体剂型，并系统或局部给药。活性剂可以以例如本领域技术人员已知的定时或持续释放形式来释放。关于配制和给药的技术可参见上文所述的 REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (第 18 版)。合适的给药途径可包括口服、颊、舌下、直肠、透皮、阴道、透粘膜、鼻或肠的给药；非胃肠道给药，包括肌肉、皮下、髓内注射，以及鞘内、直接的心室内、静脉内、腹膜内、鼻内、或眼内注射。

为了注射，可将本发明活性剂配制成水溶液，优选在生理相容缓冲液例如 Hank's 溶液、林格溶液、或生理盐水缓冲液中配制。为了

透粘膜给药，在制剂中可使用适于穿透屏障的渗透剂。这样的渗透剂一般是本领域已知的。

为了实施本发明，使用可药用载体来将本发明化合物配制成适于系统给药的剂型在本发明范围内。通过选择适当的载体与合适的制备操作，本发明组合物，特别是配制成溶液形式的组合物可非胃肠道给药，例如通过静脉内注射给药。可使用本领域众所周知的可药用载体方便地将本发明化合物配制成适于口服给药的剂型。这样的载体能将本发明化合物配制成片剂、丸剂、胶囊剂、液体制剂、凝胶剂、糖浆剂、浆状制剂、悬浮液等适于受治疗患者口服摄取的制剂。

适用于本发明的药物组合物包括其中含有有效量活性组分来达到其预期目的的组合物。有效量的确定在本领域技术人员的能力范围内，尤其是按照本文所公开的内容更是如此。

除了活性组分以外，这些药物组合物还可以含有合适的可药用载体，所述可药用载体包括有助于将活性化合物加工成可药用制剂的赋形剂和辅料。配制成口服给药形式的制剂可以呈片剂、糖锭剂、胶囊或溶液的形式。

口服药物制剂可这样制得：将活性化合物与固体赋形剂混合，任选将所得混合物磨碎，如果需要加入合适的辅料后，将颗粒混合物加工成片剂或糖锭剂核。合适的赋形剂特别是填充剂，例如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇；纤维素制备物，例如玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、土豆淀粉、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠(CMC)、和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP: 聚维酮)。如果需要，可加入崩解剂，例如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、或藻酸或其盐例如藻酸钠。

给糖锭剂提供合适的包衣。对于此，可使用浓的糖溶液，该糖溶液可任选含有阿拉伯胶、滑石粉、聚乙烯吡咯烷酮、carbopol 凝胶、聚乙二醇(PEG)、和/或二氧化钛、漆溶液、和合适的有机溶剂或溶剂混合物。可将染料或色素加到片剂或糖锭剂包衣中，以鉴别或描绘不同组合的活性化合物剂量。

可口服使用的药物制剂包括由明胶制成的压入配合型胶囊，和由明胶与增塑剂例如甘油或山梨醇制成的软的密封胶囊。压入配合型胶囊可含有活性组分与填充剂例如乳糖、粘合剂例如淀粉、和/或润滑



剂例如滑石粉或硬脂酸镁以及任选使用的稳定剂的混合物。在软胶囊中，可将活性化合物溶解或悬浮在合适的液体例如脂肪油、液体石蜡、或液体聚乙二醇(PEGs)中。此外，可加入稳定剂。

通过下述实施例可更好地理解进行了一般描述的本发明，这些实施例是为了举例说明，而不是限制本发明。

## 实施例

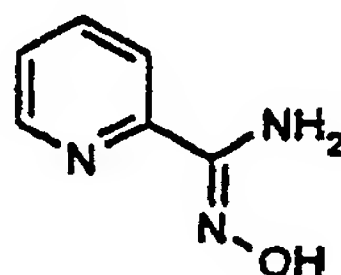
### 一般实验方法

毛细管气相色谱与质谱数据是用与 HP 5971 系列质量选择检测器偶联的 Hewlett-Packard (HP) 5890 系列 II 气相色谱仪获得的  
10 [Ultra-2 Ultra Performance Capillary Column (交联 5% PhMe 硅氧烷); 柱长为 25 m; 柱 i.d. 为 0.20 mm; 氮硫酸为 60 mL/分钟; 注射器温度为 250℃; 温度程序, 用 10 分钟以 20℃/分钟的速度从 125℃增加至 325℃, 然后在 325℃恒定地保持 6 分钟]。薄层色谱是用 Analtech Uniplat 250-μm 硅胶 HF TLC 板进行的。UV 光时常与茚三  
15 酮和 Dragendorff's 喷雾试剂(Sigma Chemical Co.)联合使用来检测 TLC 板上的化合物。在反应中使用的大部分试剂都购自 Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, WI), Sigma Chemical Co. (Saint Louis, MO), Fluka Chemical Corp. (Milwaukee, WI), Fisher Scientific (Pittsburgh, PA), TCI America (Portland, OR), 或 Lancaster  
20 Synthesis (Windham, NH)。

### 实施例 1: 合成偕胺肟中间体

#### 吡啶-2-基偕胺肟

25



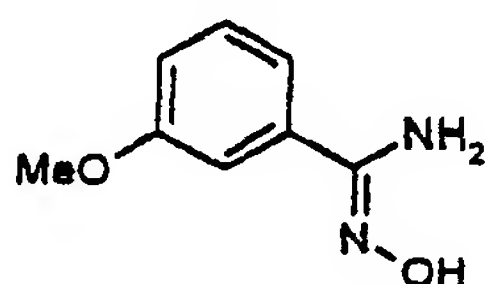
使用 Shine 等人, J. Heterocyclic Chem. (1989) 26:125-128 的方法, 将羟基胺盐酸盐 (7.65 g, 110 mmol) 在乙醇 (100 mL) 中用氢氧化钠溶液 (11 mL, 10 N, 110 mmol) 处理。迅速地形成了沉淀, 并



将该反应混合物在室温搅拌 30 分钟。过滤出无机沉淀,用乙醇(100 mL)洗涤。将滤液与乙醇洗涤液合并,并用 2-氰基吡啶(10.4 g, 100 mmol)处理。将该反应混合物加热回流 20 小时。然后真空除去挥发性物质,获得了 13.3 g (97%) 吡啶-2-基偕胺肟。

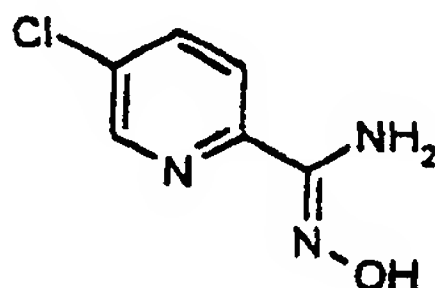
5

### 3-甲氧基苄胺肟



使用合成偕胺肟的一般方法, 羟基胺盐酸盐(7.65 g, 110 mmol)、  
10 氢氧化钠(11 mL, 10 N, 110 mmol)、和 3-甲氧基苄基腈(12.2 mL, 100 mmol), 获得了 9.9 g (60%) 3-甲氧基苄胺肟。

### 5-氯吡啶-2-基偕胺肟

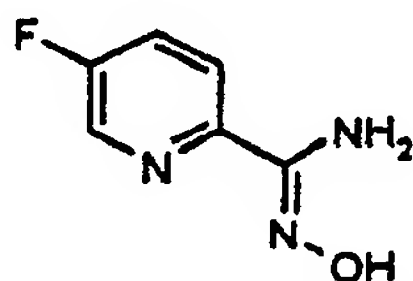


15

将 2,5-二氯吡啶(1.48 g, 10 mmol)、氰化锌(705 mg, 6 mmol)、  
锌(锌粉, 29 mg, 0.45 mmol)、[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯  
钯(II)与二氯甲烷的络合物(1:1) (0.18 g, 0.22 mmol)在 N,N-二甲  
基甲酰胺(10 mL)中的混合物加热回流 5 小时。冷却后,用乙酸乙酯  
20 将该反应稀释,并用水和盐水萃取。通过硅胶色谱纯化,获得了 735 mg  
(53%) 2-氰基-5-氯吡啶。

使用合成偕胺肟的一般方法, 将 2-氰基-5-氯吡啶(735 mg, 5.3  
mmol)、羟基胺盐酸盐(1.2 mL, 5 M, 6 mmol)在乙醇(7 mL)中的溶液、  
和氢氧化钠(0.61 mL, 10 N, 6.1 mmol)加热回流 24 小时。进行标准  
25 后处理, 获得了 707 mg (77%) 5-氯吡啶-2-基偕胺肟。

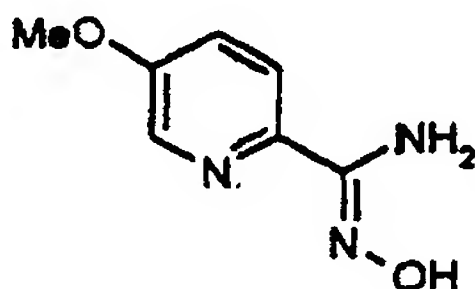
## 5-氟吡啶-2-基脲胺肟



将 2-氰基-5-氯吡啶 (1 g, 7.22 mmol) 与氟化钾 (1.26 g, 21.68 mmol) 在 1-甲基-2-吡咯烷酮 (25 mL) 中的混合物加热回流 18 小时。冷却后，用乙酸乙酯将该反应稀释，用水和盐水萃取。然后真空除去有机溶剂。通过硅胶色谱纯化残余物，获得了 425 mg (48%) 2-氰基-5-氟吡啶。

使用合成偕胺肟的一般方法，将 2-氟基-5-氟吡啶 (425 mg, 3.48 mmol)、羟基胺盐酸盐 (0.79 ml, 5 M, 3.95 mmol) 在乙醇 (5 mL) 中的溶液、和氢氧化钠 (0.398 mL, 10 N, 3.98 mmol) 加热回流 24 小时。进行标准后处理，获得了 330 mg (61%) 5-氟吡啶-2-基偕胺肟。

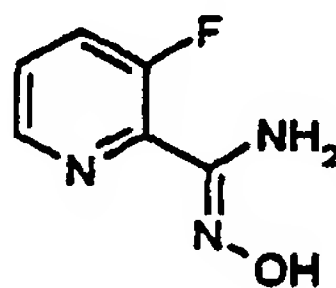
### 5-甲氧基吡啶-2-基偕胺肟



将 2-氰基-5-氟吡啶 (0.65 g, 5.3 mmol) 在甲醇钠 (1.83 mL 25 % wt 乙醇溶液, 7.95 mmol) 中的溶液于 0℃ 搅拌 1.5 小时, 在室温搅拌 2 小时。用乙酸乙酯将该反应稀释, 并用水和盐水洗涤。真空除去溶剂, 获得了 304 mg (43 %) 2-氰基-5-甲氧基吡啶。

使用合成偕胺肟的一般方法，将 2-氰基-5-甲氧基吡啶 (270 mg, 2.01 mmol)、羟基胺盐酸盐 (0.457 ml, 5 M, 2.28 mmol) 在乙醇 (4 mL) 中的溶液、和氢氧化钠 (0.230 ml, 10 N, 2.30 mmol) 加热回流 24 小时。进行标准后处理，获得了 79 mg (24%) 5-甲氧基吡啶-2-基偕胺肟。

### 3-氯吡啶-2-基脒胍肟

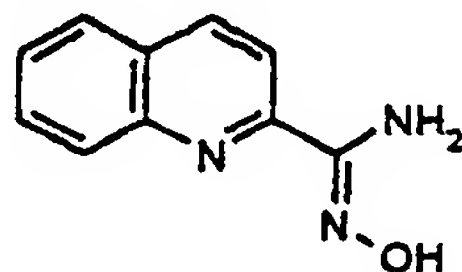


将 2,5-二氯吡啶 (1.48 g, 10 mmol)、氰化锌 (705 mg, 6 mmol)、  
 5 锌 (锌粉, 29 mg, 0.45 mmol)、[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯  
 钯(II)与二氯甲烷的络合物(1:1) (0.18 g, 0.22 mmol)在 N,N-二甲  
 基甲酰胺(10 mL)中的混合物加热回流 5 小时。冷却后,用乙酸乙酯  
 将该反应稀释,并用水和盐水萃取。除去溶剂,通过硅胶色谱纯化,  
 获得了 1.05 g (76%) 2-氰基-3-氯吡啶。

10 将 2-氰基-3-氯吡啶 (1 g, 7.22 mmol) 在 1-甲基-2-吡咯烷酮 (25 mL)  
 中的溶液用氯化钾 (1.26 g, 21.68 mmol) 处理,并加热回流 18 小时。  
 冷却后,用乙酸乙酯将该反应稀释,并用水和盐水萃取。通过硅胶色  
 谱纯化,获得了 442 mg (50%) 2-氰基-3-氯吡啶。

15 使用合成偕胺脒的一般方法,将 2-氰基-3-氯吡啶 (442 mg, 3.62  
 mmol)、羟基胺盐酸盐 (0.82 mL, 5 M, 4.1 mmol) 在乙醇 (5 mL) 中的  
 溶液、和氢氧化钠 (0.415 mL, 10 N, 4.15 mmol) 加热回流 24 小时。  
 进行标准后处理,获得了 368 mg (66%) 3-氯吡啶-2-基偕胺脒。

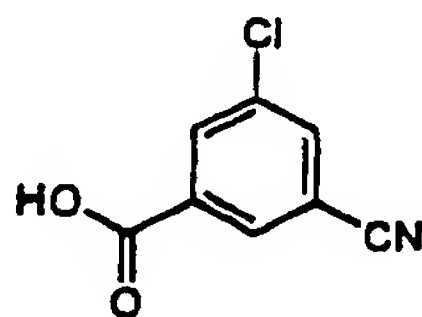
### 喹啉-2-基偕胺脒



20 使用合成偕胺脒的一般方法,将 2-喹啉甲腈 (1.02 g, 6.6 mmol)、  
 羟基胺盐酸盐 (1.44 mL, 5 N 溶液, 7.2 mmol) 在乙醇 (10 mL) 中的溶  
 液、和氢氧化钠 (0.72 mL, 10 N 溶液, 7.2 mmol) 加热回流 18 小时。  
 进行标准后处理,获得了 990 mg (80%) 喹啉-2-基偕胺脒。

25 实施例 2: 合成羧酸中间体

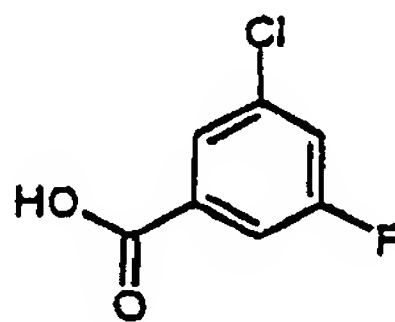
## 3-氯-5-氰基苯甲酸



将 3,5-二氯苯甲酸甲酯 (14.66 g, 71.5 mmol)、氰化锌 (5.04 g, 42.9 mmol)、锌 (锌粉, 0.21 g, 3.21 mmol)、[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨(II)与二氯甲烷的络合物 (1:1) (1.3 g, 1.57 mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (70 mL) 中的混合物加热回流 5 小时。冷却后, 用乙酸乙酯将该反应稀释, 并用水和盐水萃取。通过硅胶色谱纯化, 获得了 2.34 g (17%) 2-氯-5-氰基苯甲酸甲酯。在甲醇 (50 mL) 中将该中间体酯用氢氧化钠溶液 (7.5 mL, 4 N 溶液, 30 mmol) 处理, 并在室温搅拌 18 小时。真空除去溶剂, 并将残余物溶解在乙酸乙酯中。用 5% HCl 和盐水洗涤该有机溶液。除去溶剂, 获得了 1.8 g (83%) 3-氯-5-氰基苯甲酸。

15

## 3-氯-5-氟苯甲酸



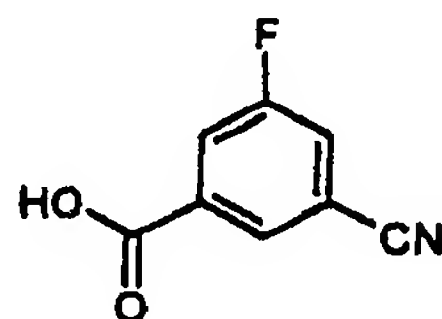
将 1-溴-3-氯-5-氟苯 (25.0 g, 120 mmol)、氰化锌 (8.45 g, 72 mmol)、锌 (锌粉, 235 mg, 3.6 mmol)、[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨(II)与二氯甲烷的络合物 (1:1) (1.5 g, 1.8 mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (70 mL) 中的混合物加热回流 1 小时。冷却后, 用乙酸乙酯将该反应稀释, 并用水和盐水萃取。通过硅胶色谱纯化, 获得了 15.9 g (85%) 3-氯-5-氟苯腈。

在 100 mL 水中将该中间体腈与氢氧化钠溶液 (100 mL, 10 N 溶液, 1 mol) 反应, 并加热回流 2 小时。然后将该溶液冷却, 并用浓盐酸酸化。用二氯甲烷萃取, 将溶剂蒸发, 获得了 15.14 g (85%) 3-氯-5-



氟苯甲酸。

### 3-氯-5-氟苯甲酸



5

将 3-氯-5-氟苯甲酸 (13.74g, 78.7 mmol) 用 50 ml 亚硫酸氯处理, 并加热回流 2 小时。真空除去过量亚硫酸氯, 用 100 ml 无水甲醇处理残余物, 获得了 13.6g (92%) 3-氯-5-氟苯甲酸甲酯。

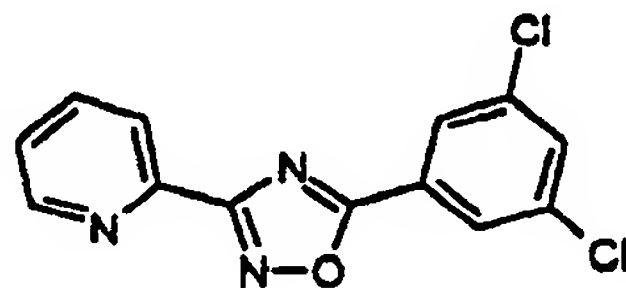
10 将 3-氯-5-氟苯甲酸甲酯、氰化锌 (8.46g, 72.3 mmol)、锌 (锌粉, 235 mg, 3.6mmol)、[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物 (1:1) (1.5 g, 1.8 mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (70 mL) 中的混合物加热回流 1 小时。将该反应冷却至室温, 并用乙酸乙酯稀释。用水和盐水萃取该有机溶液, 并真空浓缩, 获得了 3-氯-5-氟苯甲酸甲酯粗产物。

15 在甲醇 (350 mL) 中将 3-氯-5-氟苯甲酸甲酯粗产物用氢氧化钠溶液 (45 ml, 4 N 溶液, 180 mmol) 于室温处理 4 小时。真空除去溶剂, 并将残余物溶解在乙酸乙酯中。用 5% 盐酸和盐水洗涤该有机溶液。通过硅胶色谱纯化, 获得了 7.0 g (54%) 3-氯-5-氟苯甲酸。

实施例 3: 由酰氯合成 3,5-二取代的-1,2,4-噁二唑

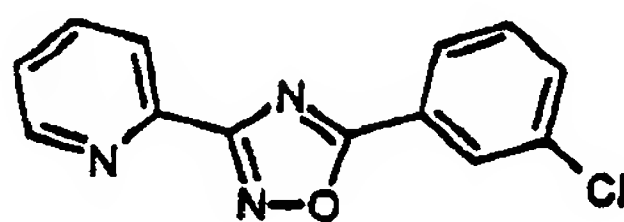
20 一般是使用 Shine 等人在 J. Heterocyclic Chem. (1989) 26:125-128 中提供的方法的改进形式。3,5-二取代的-1,2,4-噁二唑通常是这样制得的: 将酰氯加到偕胺脒的吡啶溶液中, 然后将该反应混合物加热至回流, 或者置于密封的管中并加热。噁二唑一般是通过用冷水沉淀, 并过滤或者用有机溶剂萃取来分离。如果需要的话, 通  
25 过色谱法或重结晶来纯化噁二唑。

3-(2-吡啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑 (NPS 64982) (404) B2



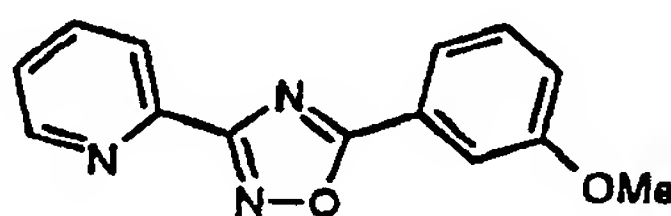
将 3,5-二氯苯甲酰氯 (2.1 g, 10 mmol) 与吡啶-2-基偕胺肟 (1.37 g, 10 mmol) 在吡啶 (5 mL) 中的混合物在密封管内于 190℃ 加热 2 小时。然后将该反应混合物加到冰冷的水中以沉淀出噁二唑。通过过滤收集固体, 用水洗涤, 然后用乙醇重结晶, 获得了 2.1 g (72%) 3-(2-吡啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑: mp 162-166℃; GC/EI-MS 获得了 m/z (rel. int.) 291 (M<sup>+</sup>, 38), 293 (25), 261 (1), 173 (6), 145 (13), 120 (100), 90 (20), 78 (28), 51 (15)。

3-(2-吡啶基)-5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑 (NPS 64983) (405) B3



使用合成 1,2,4-噁二唑的一般方法, 将 3-氯苯甲酰氯 (127 μL, 1 mmol) 和吡啶-2-基偕胺肟 (137 mg, 1 mmol) 在吡啶 (1 mL) 中加热回流 4 小时。进行标准后处理, 获得了 156 mg (61%) 3-(2-吡啶基)-5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑: mp 136-140℃; GC/EI-MS 给出了 m/z (rel. int.) 257 (M<sup>+</sup>, 64), 259 (21), 227 (3), 120 (100), 111 (22), 90 (24), 78 (32), 75 (26), 51 (20)。

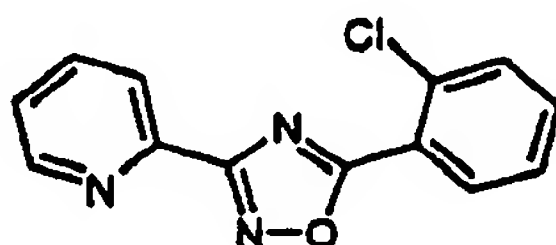
3-(2-吡啶基)-5-(3-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑 (B1)



使用合成 1,2,4-噁二唑的一般方法, 将 3-甲氧苯甲酰氯 (151 μL,

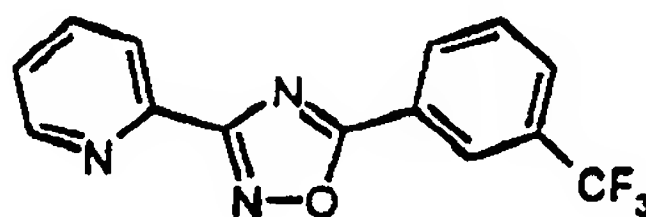
1 mmol)和吡啶-2-基脒胍(137 mg, 1 mmol)在吡啶(1 mL)中加热回流4小时。进行标准后处理,获得了200 mg (79%) 3-(2-吡啶基)-5-(3-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑: mp 96-99℃; GC/EI-MS给出了m/z (rel. int.) 253 ( $M^+$ , 100), 223 (3), 179 (3), 135 (74), 133 (90), 92 (27), 78 (29), 77 (32), 64 (23), 63 (23)。

3-(2-吡啶基)-5-(2-氯苯基)-1,2,4-噁二唑 (B5)



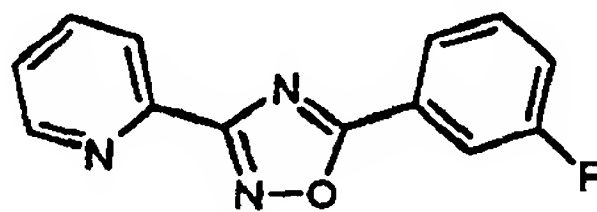
使用合成 1, 2, 4-噁二唑的一般方法, 将 2-氯苯甲酰氯 (127  $\mu$ l, 1 mmol) 和吡啶-2-基脒胺脒 (137 mg, 1 mmol) 在吡啶 (1 mL) 中加热回流 4 小时。进行标准后处理, 获得了 157 mg (61%) 3-(2-吡啶基)-5-(2-氯苯基)-1, 2, 4-噁二唑: mp 93-94 $^{\circ}$ C; GC/EI-MS 给出了 m/z (rel. int.) 257 ( $M^{+}$ , 76), 259 (26), 227 (4), 139 (11), 120 (100), 111 (21), 90 (27), 78 (35), 75 (29), 51 (21)。

3-(2-吡啶基)-5-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑 (B6)



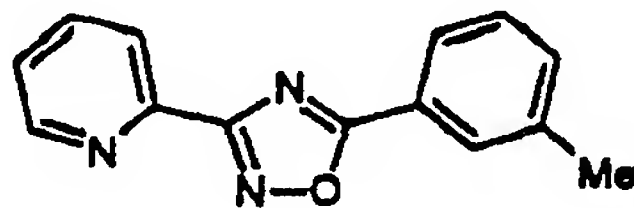
使用合成 1, 2, 4-噁二唑的一般方法, 将 3-(三氟甲基)苯甲酰氯 (151  $\mu\text{L}$ , 1 mmol) 和吡啶-2-基偕胺肟 (137 mg, 1 mmol) 在吡啶 (1 mL) 中加热回流 16 小时。进行标准后处理, 获得了 233 mg (80%) 3-(2-吡啶基)-5-[3-(三氟甲基)苯基]-1, 2, 4-噁二唑: mp 116-118  $^{\circ}\text{C}$ ; GC/EI-MS 给出了  $m/z$  (rel. int.) 291 ( $\text{M}^+$ , 81), 272 (7), 173 (6), 145 (25), 120 (100), 90 (20), 78 (23), 51 (11)。

3-(2-吡啶基)-5-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑 (B7)



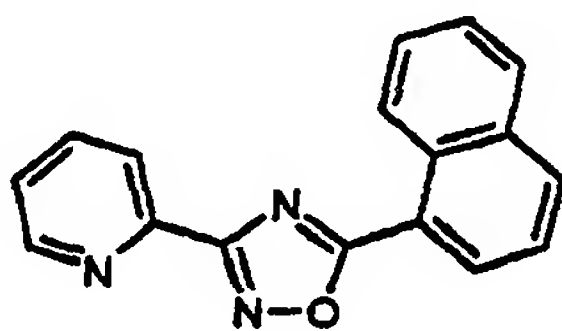
使用合成 1,2,4-噁二唑的一般方法, 将 3-氟苯甲酰氯(122  $\mu\text{L}$ , 1 mmol)和吡啶-2-基脒脲(137 mg, 1 mmol)在吡啶(1 mL)中加热回流 16 小时。进行标准后处理, 获得了 176 mg (73%) 3-(2-吡啶基)-5-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑: mp 88-98  $^{\circ}\text{C}$ ; GC/EI-MS 给出了  $m/z$  (rel. int.) 241 ( $M^+$ , 95), 211 (5), 120 (100), 107 (13), 95 (30), 90 (21), 78 (27), 75 (19), 51 (15)。

#### 3-(2-吡啶基)-5-(3-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑 (B9)



使用合成 1,2,4-噁二唑的一般方法, 在密封管内将 3-甲基苯甲酰氯(264  $\mu\text{L}$ , 2 mmol)和吡啶-2-基脒脲(274 mg, 2 mmol)在吡啶(1 mL)中于 200  $^{\circ}\text{C}$ 加热 2 小时。进行标准后处理, 获得了 387 mg (82%) 3-(2-吡啶基)-5-(3-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑: mp 127-128  $^{\circ}\text{C}$ ; GC/EI-MS 给出了  $m/z$  (rel. int.) 237 ( $M^+$ , 100), 222 (2), 207 (8), 120 (68), 117 (24), 91 (29), 90 (29), 78 (32), 65 (26), 51 (23)。

#### 3-(2-吡啶基)-5-(1-萘基)-1,2,4-噁二唑 (B10)



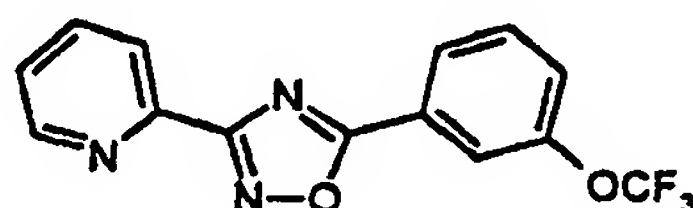
使用合成 1,2,4-噁二唑的一般方法, 在密封管内将 1-萘甲酰氯(150  $\mu\text{L}$ , 1 mmol)和吡啶-2-基脒脲(137 mg, 1 mmol)在吡啶(1 mL)



中于 200℃加热 3 小时。进行标准后处理, 获得了 50 mg (18%) 3-(2-吡啶基)-5-(1-萘基)-1, 2, 4-噁二唑: mp 132-136℃; GC/EI-MS 给出了 m/z (rel. int.) 273 ( $M^+$ , 75), 195 (5), 169 (88), 153 (100), 139 (12), 127 (66), 126 (29), 105 (23), 78 (14), 51 (14)。

5

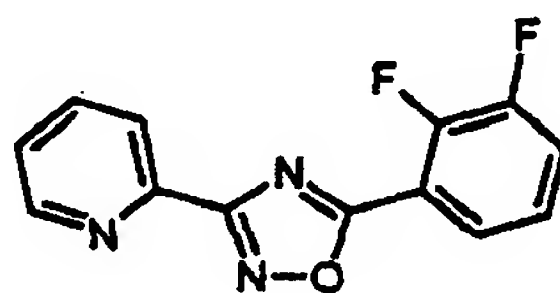
3-(2-吡啶基)-5-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1, 2, 4-噁二唑 (B11)



使用合成 1, 2, 4-噁二唑的一般方法, 在密封管内将 3-(三氟甲氧基)苯甲酰氯 (220 mg, 1 mmol)、和吡啶-2-基脒脒脒 (137 mg, 1 mmol) 在吡啶 (1 mL) 中于 200℃加热 3 小时。进行标准后处理, 获得了 175 mg (57%) 3-(2-吡啶基)-5-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1, 2, 4-噁二唑: mp 86-88℃; GC/EI-MS 给出了 m/z (rel. int.) 307 ( $M^+$ , 73), 277 (3), 222 (3), 189 (6), 161 (5), 120 (100), 78 (21), 69 (17), 51 (10)。

15

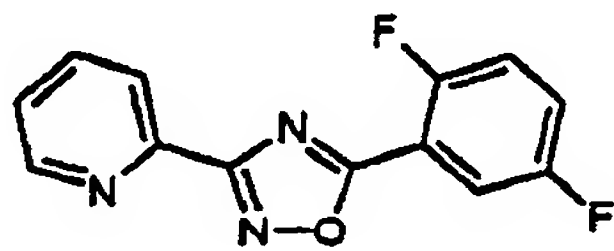
3-(2-吡啶基)-5-(2, 3-二氟苯基)-1, 2, 4-噁二唑 (B16)



使用合成 1, 2, 4-噁二唑的一般方法, 将 2, 3-二氟苯甲酰氯 (124 μL, 1 mmol) 和吡啶-2-基脒脒脒 (137 mg, 1 mmol) 在吡啶 (1 mL) 中于 100℃加热 16 小时。进行标准后处理, 获得了 158 mg (61%) 3-(2-吡啶基)-5-(2, 3-二氟苯基)-1, 2, 4-噁二唑: mp 120-121℃; GC/EI-MS 给出了 m/z (rel. int) 259 ( $M^+$ , 97), 229 (5), 228 (4), 141 (11), 120 (100), 113 (26), 90 (27), 78 (34), 51 (17)。

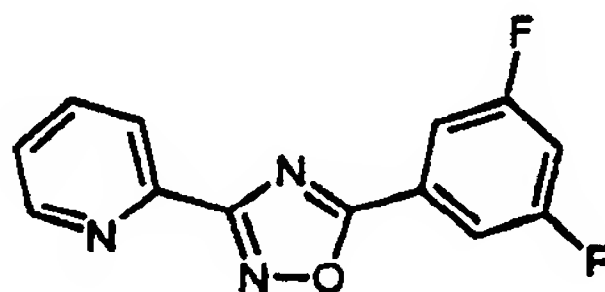
25

3-(2-吡啶基)-5-(2, 5-二氟苯基)-1, 2, 4-噁二唑 (B17)



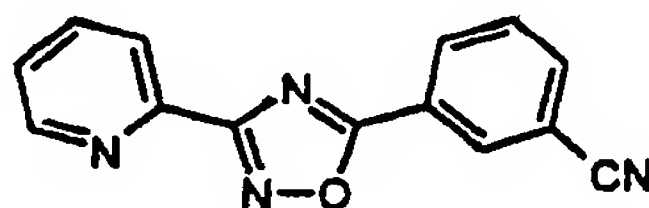
使用合成 1,2,4-噁二唑的一般方法, 将 2,5-二氟苯甲酰氯 (124  $\mu\text{L}$ , 1 mmol) 和吡啶-2-基脒胺脒 (137 mg, 1 mmol) 在吡啶 (1 mL) 中于 100 $^{\circ}\text{C}$  加热 16 小时。进行标准后处理, 获得了 3-(2-吡啶基)-5-(2,5-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑: mp 120-126 $^{\circ}\text{C}$ ; GC/EI-MS 给出了  $m/z$  (rel. int) 259 ( $\text{M}^+$ , 91), 229 (5), 228 (4), 141 (13), 120 (100), 113 (25), 90 (23), 78 (27), 51 (14)。

3-(2-吡啶基)-5-(3,5-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑 (B18)



使用合成 1,2,4-噁二唑的一般方法, 在密封管内将 3,5-二氟苯甲酰氯 (1.25 mL, 10 mmol) 和吡啶-2-基脒胺脒 (1.37 g, 10 mmol) 在吡啶 (5 mL) 中于 200 $^{\circ}\text{C}$  加热 4 小时。进行标准后处理, 获得了 1.2 g (46%) 3-(2-吡啶基)-5-(3,5-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑: mp 115-119 $^{\circ}\text{C}$ ; GC/EI-MS 给出了  $m/z$  (rel. int) 259 ( $\text{M}^+$ , 100), 229 (4), 228 (5), 141 (9), 125 (13), 113 (30), 90 (19), 78 (27), 63 (23), 51 (15)。

3-(2-吡啶基)-5-(3-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑 (B21)

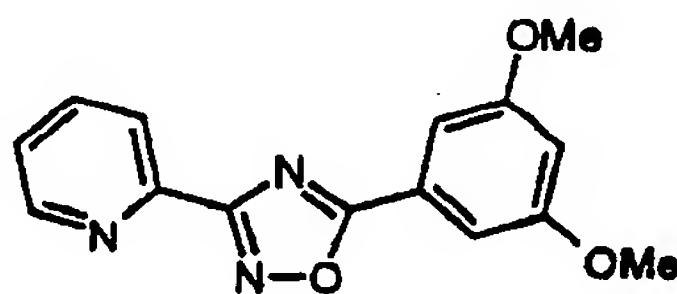


使用合成 1,2,4-噁二唑的一般方法, 将 3-氰基苯甲酰氯 (165 mg, 1 mmol) 和吡啶-2-基脒胺脒 (137 mg, 1 mmol) 在吡啶 (1 mL) 中于 100

℃加热 72 小时。进行标准后处理, 获得了 158 mg (64%) 3-(2-吡啶基)-5-(3-氰基苯基)-1, 2, 4-噁二唑: mp 148-149℃; GC/EI-MS 给出了 m/z (rel. int.) 248 ( $M^+$ , 85), 218 (5), 130 (6), 120 (100), 114 (9), 102 (28), 90 (26), 78 (37), 75 (19), 51 (30)。

5

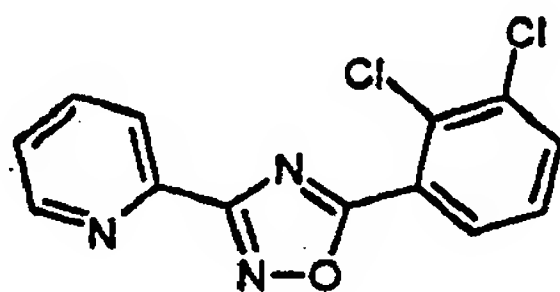
3-(2-吡啶基)-5-(3, 5-二甲氧基苯基)-1, 2, 4-噁二唑 (B23)



使用合成 1, 2, 4-噁二唑的一般方法, 将 3, 5-二甲氧基苯甲酰氯 (200 mg, 1 mmol) 和吡啶-2-基脒脲 (137 mg, 1 mmol) 在吡啶 (1 mL) 中于 100℃加热 72 小时。进行标准后处理, 获得了 210 mg (74%) 3-(2-吡啶基)-5-(3, 5-二甲氧基苯基)-1, 2, 4-噁二唑: mp 145-148℃; GC/EI-MS 给出了 m/z (rel. int.) 283 ( $M^+$ , 100), 253 (3), 165 (69), 163 (19), 137 (36), 122 (33), 107 (17), 90 (10), 78 (25), 63 (19), 51 (19)。

15

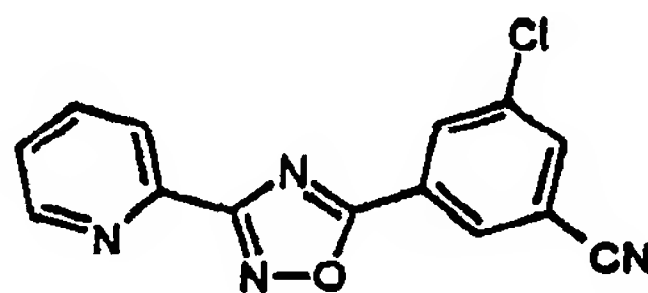
3-(2-吡啶基)-5-(2, 3-二氯苯基)-1, 2, 4-噁二唑 (B25)



使用合成 1, 2, 4-噁二唑的一般方法, 将 2, 3-二氯苯甲酰氯 (209 mg, 1 mmol) 和吡啶-2-基脒脲 (137 mg, 1 mmol) 在吡啶 (1 mL) 中于 100℃加热 48 小时。进行标准后处理, 获得了 236 mg (81%) 3-(2-吡啶基)-5-(2, 3-二氯苯基)-1, 2, 4-噁二唑: mp 128-133℃; GC/EI-MS 给出了 m/z (rel. int.) 291 ( $M^+$ , 66), 293 (43), 256 (6), 173 (10), 145 (11), 120 (100), 90 (19), 78 (27), 51 (14)。

25

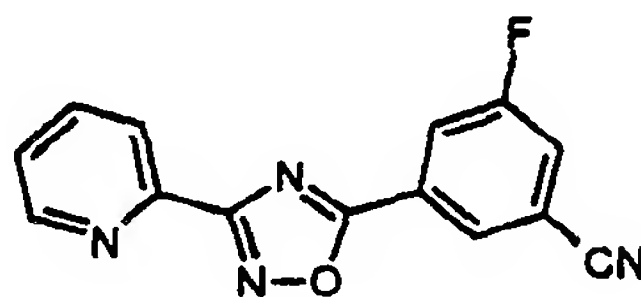
## 3-(2-吡啶基)-5-(3-氯-5-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑 (B26)



将 3-氯-5-氰基苯甲酸 (0.82 g, 4.97 mmol) 用草酰氯溶液 (10 ml, 2.5 M 二氯甲烷溶液, 25 mmol) 和催化量的 N,N-二甲基甲酰胺处理。将该反应在室温搅拌 2.5 小时。真空除去过量草酰氯, 获得了 3-氯-5-氰基苯甲酰氯。

使用合成 1,2,4-噁二唑的一般方法, 在密封管内将 3-氯-5-氰基苯甲酰氯和吡啶-2-基偕胺肟 (682 mg, 5 mmol, 1 当量) 在吡啶 (5 mL) 中与 175℃ 加热 4 小时。进行标准后处理, 并用 2-丙醇重结晶, 获得了 250 mg (19%) 3-(2-吡啶基)-5-(3-氯-5-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑: GC/EI-MS 给出了 m/z (rel. int.) 282 (M<sup>+</sup>, 100), 283 (18), 284 (34), 251 (4), 136 (10), 120 (53), 100 (10), 78 (15), 51 (6)。

## 3-(2-吡啶基)-5-(3-氟-5-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑 (B27)



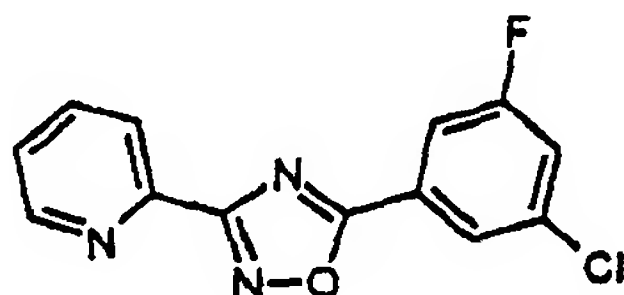
将 3-氟-5-氰基苯甲酸 (2.5 g, 15.14 mmol) 用草酰氯溶液 (30 ml, 2.5 M 二氯甲烷溶液, 75 mmol) 和催化量的 N,N-二甲基甲酰胺处理。将该反应在室温搅拌 2.5 小时。真空除去过量草酰氯, 获得了 3-氟-5-氰基苯甲酰氯。

使用合成 1,2,4-噁二唑的一般方法, 在密封管内将 3-氟-5-氰基苯甲酰氯和吡啶-2-基偕胺肟 (2.076 g, 15.15 mmol, 1 当量) 在吡啶 (5 mL) 中于 175℃ 加热 4 小时。进行标准后处理, 并用 2-丙醇重结晶, 获得了 1.5 g (37%) 3-(2-吡啶基)-5-(3-氟-5-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑: GC/EI-MS 给出了 m/z (rel. int.) 266 (M<sup>+</sup>, 81), 267 (13),



235 (5), 132 (12), 120 (100), 100 (18), 90 (18), 78 (35), 51 (20)。

3-(2-吡啶基)-5-(3-氯-5-氟苯基)-1,2,4-噁二唑 (B28)

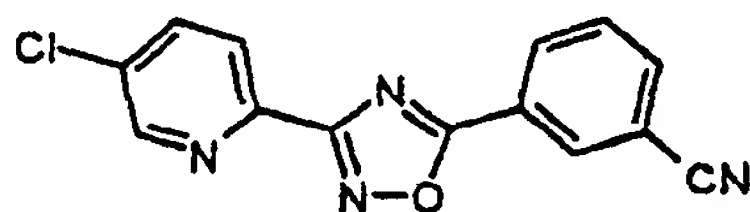


5

将 3-氯-5-氟苯甲酸 (400 mg, 2.3 mmol) 用草酰氯溶液 (4.6 ml, 2.5 M 二氯甲烷溶液, 11.5 mmol) 和催化量的 N,N-二甲基甲酰胺处理。将该反应在室温搅拌 2.5 小时。真空除去过量草酰氯, 获得了 3-氯-5-氟苯甲酰氯。

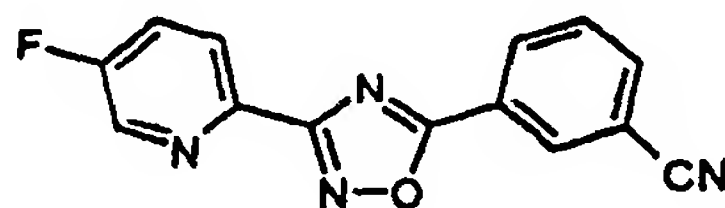
10 使用合成 1,2,4-噁二唑的一般方法, 在密封管内将 3-氯-5-氟苯甲酰氯和吡啶-2-基偕胺脒 (314 mg, 2.3 mmol, 1 当量) 在吡啶 (5 mL) 中于 175℃ 加热 4 小时。进行标准后处理, 并用 2-丙醇重结晶, 获得了 250 mg (39%) 3-(2-吡啶基)-5-(3-氯-5-氟苯基)-1,2,4-噁二唑: GC/EI-MS 给出了 m/z (rel. int.) 275 (M<sup>+</sup>, 89), 276 (14), 277 (29),  
15 129 (26), 120 (100), 109 (7), 90 (20), 78 (31), 51 (14)。

3-(5-氯吡啶-2-基)-5-(3-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑 (B29)



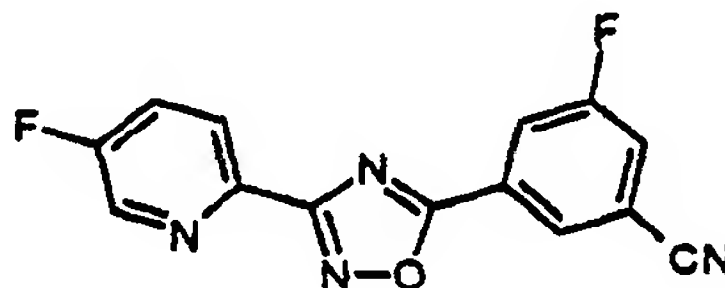
20 使用合成 1,2,4-噁二唑的一般方法, 在密封管内将 3-氰基苯甲酰氯 (675 mg, 4 mmol) 和 5-氯吡啶-2-基偕胺脒 (686 mg, 4 mmol) 在吡啶 (5 mL) 中于 175℃ 加热 4 小时。进行标准后处理, 并用 2-丙醇重结晶, 获得了 357 mg (32%) 3-(5-氯吡啶-2-基)-5-(3-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑: GC/EI-MS 给出了 m/z (rel. int.) 282 (M<sup>+</sup>, 85), 283  
25 (14), 284 (27), 156 (31), 154 (100), 112 (19), 102 (30), 76 (28), 64 (13)。

## 3-(5-氟吡啶-2-基)-5-(3-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑 (B30)



使用合成 1,2,4-噁二唑的一般方法, 在密封管内将 3-氰基苯甲  
 5 酰氯 (0.534 g, 3.2 mmol) 和 5-氟吡啶-2-基偕胺肟 (0.5 g, 3.2 mmol)  
 在吡啶 (5 mL) 中于 175℃ 加热 4 小时。进行标准后处理, 并用 2-丙醇  
 重结晶, 获得了 370 mg (43%) 3-(5-氟吡啶-2-基)-5-(3-氰基苯  
 基)-1,2,4-噁二唑: GC/EI-MS 给出了  $m/z$  (rel. int.) 266 ( $M^+$ , 100),  
 267 (10), 138 (80), 114 (8), 102 (19), 96 (22), 76 (17), 57 (8)。

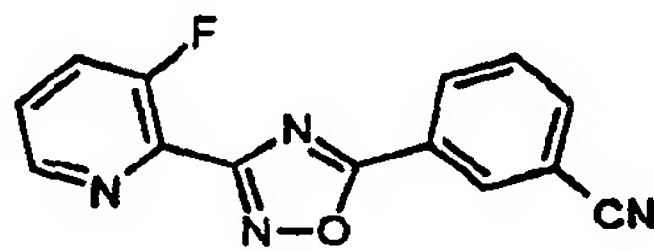
## 3-(5-氟吡啶-2-基)-5-(3-氟-5-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑 (B31)



将 3-氟-5-氰基苯甲酸 (1.0 g, 6 mmol) 用草酰氯溶液 (12 mL, 2.5  
 15 M 二氯甲烷溶液, 30 mmol) 和催化量的  $N,N$ -二甲基甲酰胺处理。将该  
 反应在室温搅拌 2.5 小时。真空除去过量草酰氯, 获得了 3-氟-5-氰  
 基苯甲酰氯。

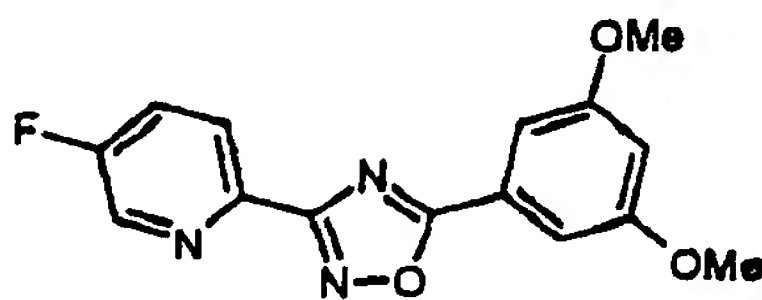
使用合成 1,2,4-噁二唑的一般方法, 在密封管内将 3-氟-5-氰基  
 苯甲酰氯 (1.1 g, 6 mmol) 和 5-氟吡啶-2-基偕胺肟 (0.93 g, 6 mmol)  
 20 在吡啶 (5 mL) 中于 175℃ 加热 4 小时。进行标准后处理, 并用 2-丙醇  
 重结晶, 获得了 0.41 g (24%) 3-(5-氟吡啶-2-基)-5-(3-氟-5-氰  
 基苯基)-1,2,4-噁二唑: GC/EI-MS 给出了  $m/z$  (rel. int.) 284 ( $M^+$ ,  
 100), 285 (16), 253 (2), 138 (99), 120 (23), 108 (16), 96 (25),  
 82 (15), 57 (11)。

## 3-(3-氟吡啶-2-基)-5-(3-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑 (B32)



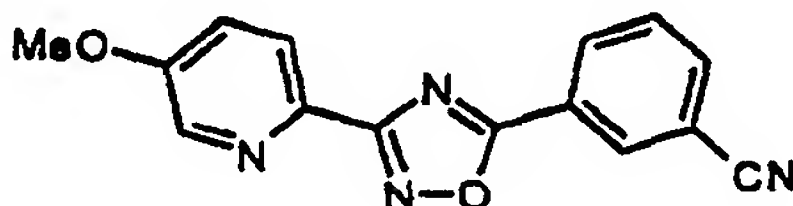
使用合成 1,2,4-噁二唑的一般方法, 在密封管内将 3-氰基苯甲酰氯 (107 mg, 0.64 mmol) 和 3-氟吡啶-2-基偕胺肟 (0.1 g, 0.64 mmol) 在吡啶 (5 mL) 中于 175℃ 加热 4 小时。进行标准后处理, 通过硅胶色谱纯化, 并用 2-丙醇重结晶, 获得了 32 mg (19%) 3-(3-氟吡啶-2-基)-5-(3-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑: GC/EI-MS 给出了  $m/z$  (rel. int.) 266 ( $M^+$ , 75), 267 (12), 138 (100), 114 (11), 102 (19), 96 (17), 76 (16), 57 (5), 51 (5)。

3-(5-氟吡啶-2-基)-5-(3,5-二甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑 (B33)



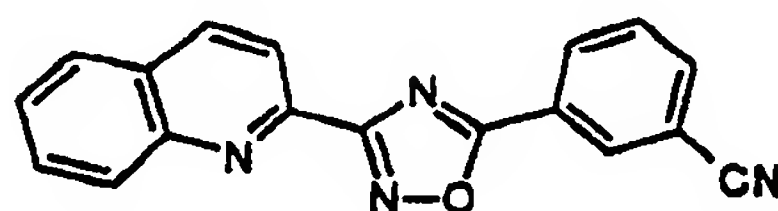
使用合成 1,2,4-噁二唑的一般方法, 在密封管内将 3,5-二甲氧基苯甲酰氯 (0.10 g, 0.5 mmol) 和 5-氟吡啶-2-基偕胺肟 (78 mg, 0.5 mmol) 在吡啶 (3 mL) 中于 175℃ 加热 4 小时。进行标准后处理, 通过硅胶色谱纯化, 并用 2-丙醇重结晶, 获得了 94 mg (62%) 3-(5-氟吡啶-2-基)-5-(3,5-二甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑: GC/EI-MS 给出了  $m/z$  (rel. int.) 301 ( $M^+$ , 100), 302 (17), 165 (41), 137 (23), 122 (27), 96 (15), 77 (11), 63 (12)。

3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-5-(3-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑 (B34)



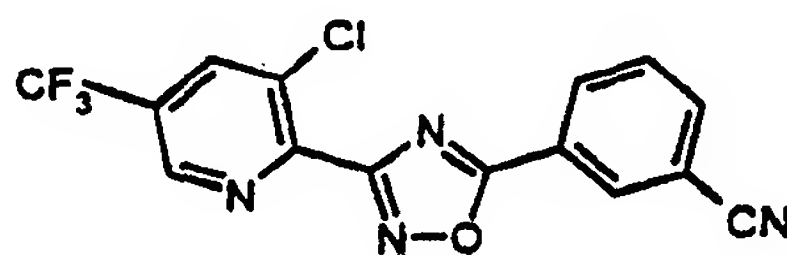
使用合成 1,2,4-噁二唑的一般方法,在密封管内将 3-氰基苯甲酰氯 (79 mg, 0.47 mmol) 与 5-甲氧基吡啶-2-基脒胍 (79 mg, 0.47 mmol) 在吡啶 (2.5 mL) 中于 175℃ 加热 4 小时。进行标准后处理,通过硅胶色谱纯化,并用 2-丙醇重结晶,获得了 59 mg (45%) 3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-5-(3-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑: GC/EI-MS 给出了  $m/z$  (rel. int.) 278 ( $M^+$ , 100), 279 (16), 150 (56), 128 (7), 107 (21), 102 (17), 80 (12), 64 (5)。

### 3-(2-喹啉基)-5-(3-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑 (B35)



使用合成 1,2,4-噁二唑的一般方法,在密封管内将 3-氰基苯甲酰氯 (68 mg, 0.41 mmol) 和 喹啉-2-基脒胍 (75.9 mg, 0.405 mmol) 在吡啶 (0.5 mL) 中于 165℃ 加热 22 小时。进行标准后处理,用乙醇重结晶,进行固相萃取 (SPE), 获得了 23.7 mg (20%) 3-(2-喹啉基)-5-(3-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑。  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8.62 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.36 (d, 2H), 8.28 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.80 (t, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.64 (t, 1H)。

### 3-(3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-基)-5-(3-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑 (B36)

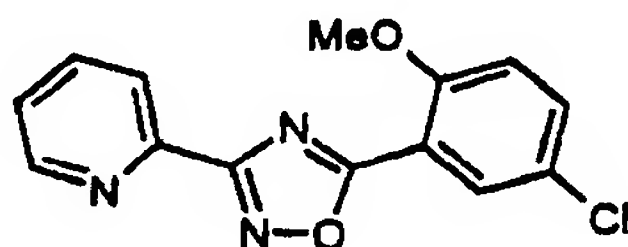


使用合成 1,2,4-噁二唑的一般方法,在密封管内将 3-氰基苯甲酰氯 (66 mg, 0.40 mmol) 和 3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-基脒胍 (96.5 mg, 0.403 mmol) 在吡啶 (0.5 mL) 中于 165℃ 加热 22 小时。进行标准后处理和固相萃取 (SPE), 获得了 45.9 mg (33%) 3-(3-氯-5-三氟甲



基吡啶-2-基)-5-(3-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.99 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.72 (t, 1H)。

5 3-(2-吡啶基)-5-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑 (B37)



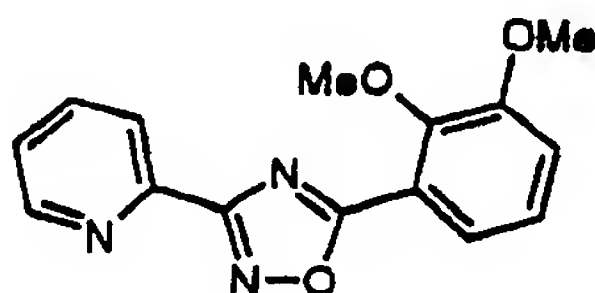
10 将 5-氯-0-茴香酸 (187 mg, 1 mmol) 用草酰氯溶液 (1.5 ml, 2 M 二氯甲烷溶液, 3 mmol) 和催化量的 N,N-二甲基甲酰胺处理。将该反应在室温搅拌 2 小时。真空除去过量草酰氯, 获得了 5-氯-2-甲氧基苯甲酰氯。

15 使用合成 1,2,4-噁二唑的一般方法, 将 5-氯-2-甲氧基苯甲酰氯和吡啶-2-基偕胺肟 (137 mg, 1 mmol) 在吡啶 (1 mL) 中于 115℃ 加热 17 小时。进行标准后处理, 通过硅胶色谱纯化, 获得了 49 mg (17%) 3-(2-吡啶基)-5-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 4.00 (s, 3H), 7.03 (d, J= 8.9 Hz, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.50 (dd, J=8.9 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.87 (ddd, J= 1.4 Hz, 7.4 Hz, 8.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.84 (m, 1H)。

20

3-(2-吡啶基)-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑 (B38)

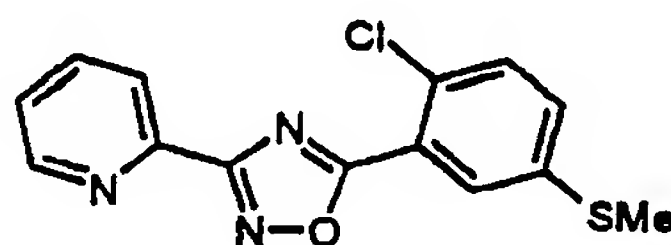


25 将 2,3-二甲氧基苯甲酸 (182 mg, 1 mmol) 用草酰氯溶液 (1.5 ml, 2 M 二氯甲烷溶液, 3 mmol) 和催化量的 N,N-二甲基甲酰胺处理。将该反应在室温搅拌 2 小时。真空除去过量草酰氯, 获得了 2,3-二甲氧

基苯甲酰氯。

使用合成 1,2,4-噁二唑的一般方法, 将 2,3-二甲氧基苯甲酰氯和吡啶-2-基脒脒脒(137 mg, 1 mmol)在吡啶(1 mL)中于 115℃加热 17 小时。进行标准后处理, 通过硅胶色谱纯化, 获得了 120 mg (42%)  
5 3-(2-吡啶基)-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑。

3-(2-吡啶基)-5-(2-氯-5-甲硫基苯基)-1,2,4-噁二唑 (B39)

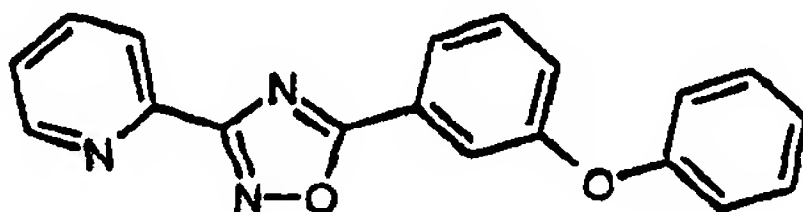


10 将 2-氯-5-甲硫基苯甲酸(182 mg, 1 mmol)用草酰氯溶液(1.5 ml, 2 M 二氯甲烷溶液, 3 mmol)和催化量的 N,N-二甲基甲酰胺处理。将该反应在室温搅拌 2 小时。真空除去过量草酰氯, 获得了 2-氯-5-甲硫基苯甲酰氯。

使用合成 1,2,4-噁二唑的一般方法, 将 2-氯-5-甲硫基苯甲酰氯  
15 和吡啶-2-基脒脒脒(137 mg, 1 mmol)在吡啶(1 mL)中于 115℃加热 17 小时。进行标准后处理, 通过硅胶色谱纯化, 获得了 250 mg (82%) 3-(2-吡啶基)-5-(2-氯-5-甲硫基苯基)-1,2,4-噁二唑。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.37 (dd, J= 2.4 Hz, 8.2 Hz, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.89 (ddd, J= 1.4 Hz, 7.4 Hz, 8.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.23 (dd, J=2.2 Hz, 8.0 Hz, 1x 1), 8.85 (m, 1H)。  
20

3-(2-吡啶基)-5-(3-苯氧基苯基)-1,2,4-噁二唑 (B40)

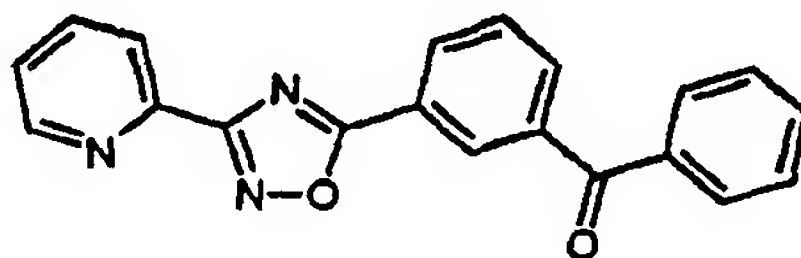


25 将 3-苯氧基苯甲酸(214 mg, 1.0 mmol)用草酰氯溶液(1.5 ml, 2 M 二氯甲烷溶液, 3 mmol)和催化量的 N,N-二甲基甲酰胺处理。将该反应在室温搅拌过夜。真空除去过量草酰氯, 获得了 3-苯氧基苯甲酰氯。

使用合成 1,2,4-噁二唑的一般方法,在密封瓶内将 3-苯氧基苯甲酰氯和吡啶-2-基脒脒脒(137 mg, 1 mmol)在吡啶(1 mL)中于 110℃ 加热过夜。进行标准后处理,获得了 118 mg (37%) 3-(2-吡啶基)-5-(3-苯氧基苯基)-1,2,4-噁二唑,为白色固体。

5

3-(2-吡啶基)-5-(3-苯甲酰基苯基)-1,2,4-噁二唑 (B41)

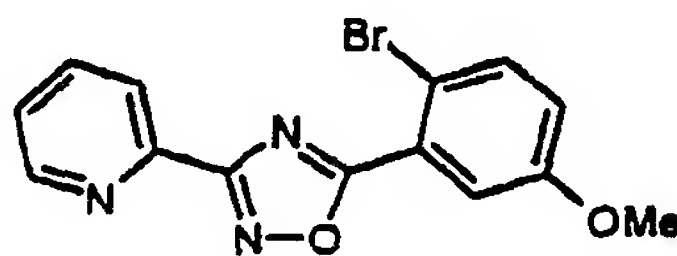


将在二氯甲烷(1.5 mL)中的 3-苯甲酰基苯甲酸(226 mg, 1.0 mmol)用草酰氯溶液(1.5 mL, 2 M 二氯甲烷溶液, 3 mmol)和催化量的 N,N-二甲基甲酰胺处理。将该反应在室温搅拌过夜。真空除去过量草酰氯,获得了 3-苯甲酰基苯甲酰氯。

使用合成 1,2,4-噁二唑的一般方法,在密封瓶内将 3-苯甲酰基苯甲酰氯和吡啶-2-基脒脒脒(137 mg, 1 mmol)在吡啶(1 mL)中于 110℃ 加热过夜。进行标准后处理,经由硅胶过滤(用二氯甲烷),获得了 200 mg (61%) 3-(2-吡啶基)-5-(3-苯甲酰基苯基)-1,2,4-噁二唑,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.85 (d, 1H), 8.68 (m, 1H), 8.53 (dd, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.88 (m, 3H), 7.70 (m, 2H), 7.49 (m, 3H)。

20

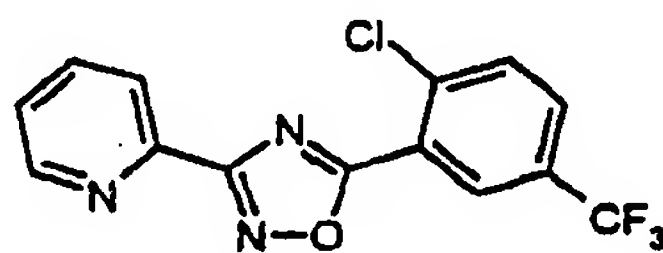
3-(2-吡啶基)-5-(2-溴-5-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑 (B42)



将在二氯甲烷(1.5 mL)中的 2-溴-5-甲氧基苯甲酸(231 mg, 1.0 mmol)用草酰氯溶液(1.5 mL, 2 M 二氯甲烷溶液, 3 mmol)和催化量的 N,N-二甲基甲酰胺处理。将该反应在室温搅拌过夜。真空除去过量草酰氯,获得了 2-溴-5-甲氧基苯甲酰氯。

使用合成 1,2,4-噁二唑的一般方法,在密封瓶内将 2-溴-5-甲氧基苯甲酰氯和吡啶-2-基偕胺肟(137 mg, 1 mmol)在吡啶(1 mL)中于 110 °C 加热过夜。进行标准后处理,经由硅胶过滤(用二氯甲烷),获得了 147 mg (44 %) 3-(2-吡啶基)-5-(2-溴-5-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.85 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 3.89 (s, 3H)。

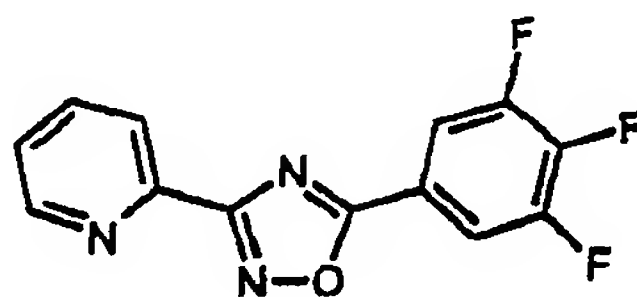
3-(2-吡啶基)-5-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑 (B43)



将在二氯甲烷(1.5 mL)中的 2-氯-5-(三氟甲基)苯甲酸(224 mg, 1.0 mmol)用草酰氯溶液(1.5 mL, 2 M 二氯甲烷溶液, 3 mmol)和催化量的 N,N-二甲基甲酰胺处理。将该反应在室温搅拌过夜。真空除去过量草酰氯,获得了 2-氯-5-(三氟甲基)苯甲酰氯。

使用合成 1,2,4-噁二唑的一般方法,在密封瓶内将 2-氯-5-(三氟甲基)苯甲酰氯和吡啶-2-基偕胺肟(137 mg, 1 mmol)在吡啶(1 mL)中于 110 °C 加热过夜。进行标准后处理,经由硅胶过滤(用二氯甲烷),获得了 136 mg (42 %) 3-(2-吡啶基)-5-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑,为米色固体。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.87 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.50 (m, 1H)。

3-(2-吡啶基)-5-(3,4,5-三氟苯基)-1,2,4-噁二唑 (B44)



将在二氯甲烷(1.5 mL)中的 3,4,5-三氟苯甲酸(0.176 g, 1.0 mmol)用草酰氯溶液(1.5 mL, 2 M 二氯甲烷溶液, 3 mmol)和催化量的 N,N-

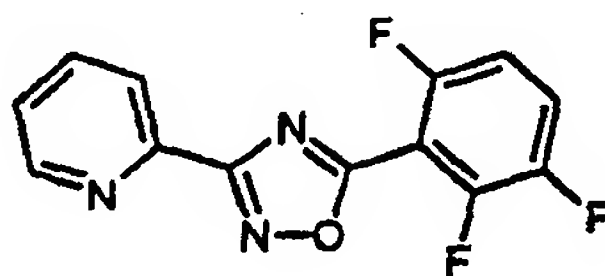


二甲基甲酰胺处理。将该反应在室温搅拌过夜。真空除去过量草酰氯，获得了 3, 4, 5-三氟苯甲酰氯。

5 使用合成 1, 2, 4-噁二唑的一般方法，在密封瓶内将 3, 4, 5-三氟苯甲酰氯和吡啶-2-基偕胺肟(137 mg, 1 mmol)在吡啶(1 mL)中于 110 °C 加热过夜。进行标准后处理，通过硅胶色谱纯化(用 10-30% 乙酸乙酯在己烷中的混合物洗脱)，获得了 15 mg (5%) 3-(2-吡啶基)-5-(3, 4, 5-三氟苯基)-1, 2, 4-噁二唑，为白色固体。

3-(2-吡啶基)-5-(2, 5, 6-三氟苯基)-1, 2, 4-噁二唑 (B45)

10



15

将 2, 5, 6-三氟苯甲酸(176 mg, 1 mmol)用草酰氯溶液(1.5 mL, 2 M 二氯甲烷溶液, 3 mmol)和催化量的 N,N-二甲基甲酰胺处理。将该反应在室温搅拌 16 小时。真空除去过量草酰氯，获得了 2, 5, 6-三氟苯甲酰氯。

将中间体 2, 5, 6-三氟苯甲酰氯和吡啶-2-基偕胺肟(137 mg, 1 mmol)在二氯甲烷中的溶液于室温搅拌 0.5 小时。通过硅胶色谱纯化，获得了 151 mg (51%) N-[(2, 5, 6-三氟苯甲酰基)氧基]吡啶-2-甲亚胺酰胺。

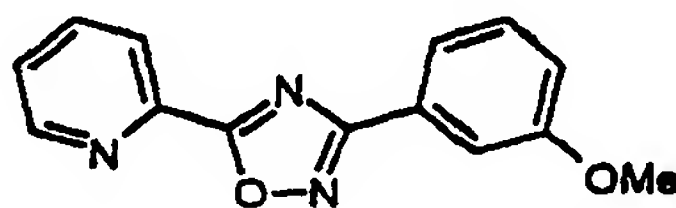
20

将 N-[(2, 5, 6-三氟苯甲酰基)氧基]吡啶-2-甲亚胺酰胺(50 mg, 0.169 mmol)在吡啶(0.3 mL)中的溶液于 115 °C 加热 17 小时。进行标准后处理，通过硅胶色谱纯化，获得了 9.5 mg (20%) 3-(2-吡啶基)-5-(2, 5, 6-三氟苯基)-1, 2, 4-噁二唑。

25

实施例 4: 由酰基咪唑合成 3, 5-二取代的-1, 2, 4-噁二唑

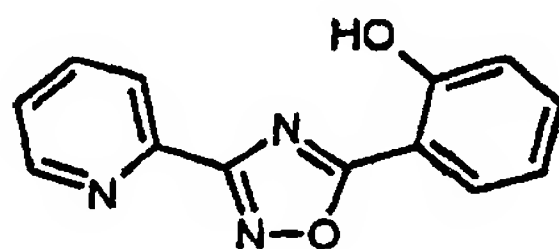
3-(3-甲氧基苯基)-5-(2-吡啶基)-1, 2, 4-噁二唑 (B8)



使用 Shine 等人, J. Heterocyclic Chem. (1989) 26:125-128 的方法的改进形式, 将吡啶甲酸(123 mg, 1 mmol)在吡啶(1 mL)中的溶液用 1,1'-羰基二咪唑(162 mg, 1 mmol)处理, 并将该反应在室温搅拌直至停止释放出二氧化碳(30 分钟)。然后将中间体酰基咪唑用 3-甲氧基苄胺肟(166 mg, 1 mmol)处理, 并将该反应加热回流 1 小时。向该反应混合物中加入冰冷的水以沉淀出噁二唑。通过过滤收集固体, 用水洗涤, 并干燥, 获得了 80 mg (32%) 3-(3-甲氧基苯基)-5-(2-吡啶基)-1,2,4-噁二唑: mp 90-94 °C; GC/EI-MS 给出了 m/z (rel. int.) 253 (M<sup>+</sup>, 100), 254 (17), 179 (2), 175 (2), 149 (77), 133 (33), 119 (4), 106 (29), 78 (45), 51 (18)。

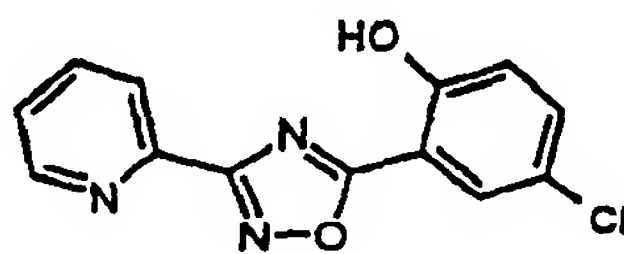
实施例 5: 由酯合成 3,5-二取代的-1,2,4-噁二唑

3-(吡啶-2-基)-5-(2-羟基苯基)-1,2,4-噁二唑 (B46)



使用 Korbonits 等人, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1982) 759-766 的方法, 将水杨酸乙酯(200 mg, 1.2 mmol)、吡啶-2-基脒胺肟(82.5 mg, 0.6 mmol)、21% 乙醇钠(19.4 mL, 6 mmol)在乙醇(12mL)中的混合物加热回流 16 小时。冷却后, 将该反应混合物用二氯甲烷(50 mL)稀释, 并用水和饱和碳酸氢钠洗涤。用硫酸钠将有机层干燥, 并真空浓缩。用乙醚重结晶, 获得了 15 mg (5%) 3-(吡啶-2-基)-5-(2-羟基苯基)-1,2,4-噁二唑。

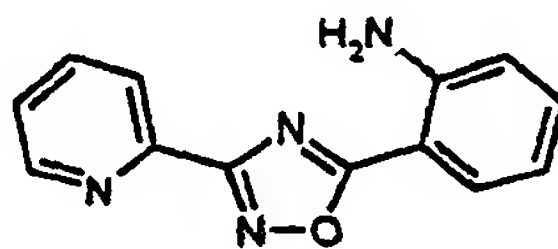
3-(2-吡啶基)-5-(5-氯-2-羟基苯基)-1,2,4-噁二唑 (B47)



按照类似方法，将 5-氯-2-羟基苯甲酸甲酯 (372 mg, 2 mmol)、吡啶-2-基脒脒脒 (137 mg, 1 mmol)、21% 乙醇钠 (32.4 mL, 10 mmol) 在乙醇 (20 mL) 中加热回流 16 小时。进行标准后处理，并用乙醚重结晶，获得了 14.2 mg (5%) 3-(2-吡啶基)-5-(5-氯-2-羟基苯基)-1,2,4-噁二唑。

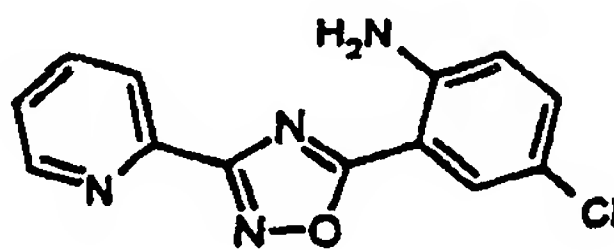
实施例 6: 由衣托酸酐合成 3,5-二取代的-1,2,4-噁二唑

3-(2-吡啶基)-5-(2-氨基苯基)-1,2,4-噁二唑 (B48)



使用 Nagahara 等人, Chem. Pharm. Bull., (1975) 23: 3178-3183 的方法的改进形式，将衣托酸酐 (163 mg, 1 mmol) 和吡啶-2-基脒脒脒 (137 mg, 1 mmol) 在吡啶 (1 mL) 中于 115℃ 加热 17 小时。将该反应冷却后，将该混合物用 50 mL 二氯甲烷稀释，并用水和饱和碳酸氢钠洗涤。用硫酸钠将有机层干燥，经由硅胶过滤，并真空浓缩。用乙醚重结晶，获得了 45.6 mg (19%) 3-(2-吡啶基)-5-(2-氨基苯基)-1,2,4-噁二唑。

3-(2-吡啶基)-5-(2-氨基苯基)-1,2,4-噁二唑 (B49)

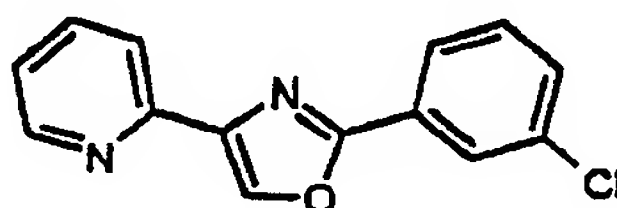


按照类似方法，将 5-氯衣托酸酐 (197 mg, 1 mmol) 和吡啶-2-基

偕胺肟(137 mg, 1 mmol)在吡啶(1 mL)中于 115℃加热 17 小时。进行后处理, 获得了 138 mg (51%) 3-(2-吡啶基)-5-(2-氨基苯基)-1, 2, 4-噁二唑。

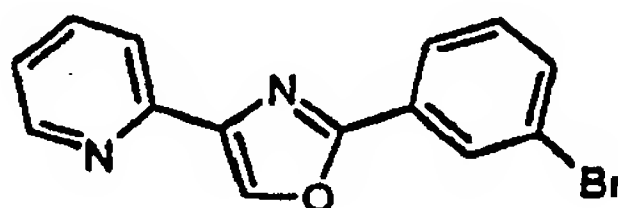
5 实施例 7: 合成 2, 4-二取代的-1, 3-噁唑

2-[3-氯苯基]-4-[吡啶-2-基]-1, 3-噁唑 (B50)



10 使用 Kelly 等人, J. Org. Chem., (1996) 61:4623-4633 的方法, 将 2-溴乙酰基吡啶(120 mg, 0.6 mmol)在甲苯(5mL)中的溶液用 3-氯苯甲酰胺(300 mg, 1.9 mmol)处理, 并将该混合物在密封瓶中加热回流 60 小时。然后将该混合物冷却, 并真空除去溶剂。通过硅胶色谱纯化, 用己烷-乙酸乙酯进行梯度洗脱, 获得了 38 mg (9%) 2-[3-氯苯基]-4-[吡啶-2-基]-1, 3-噁唑, 为浅黄色固体。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>),  
15 δ (ppm): 8.62 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.80 (td, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.23 (m, 1H)。

2-[3-溴苯基]-4-[吡啶-2-基]-1, 3-噁唑 (B51)

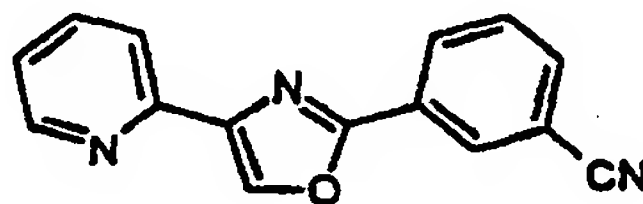


20

按照类似方法, 在密封瓶内将 2-溴乙酰基吡啶(500 mg, 2.5 mmol)和 3-氯苯甲酰胺(1.2g, 6 mmol)在甲苯中(10 mL)加热回流 60 小时。进行后处理, 通过硅胶色谱纯化, 用己烷-乙酸乙酯进行梯度洗脱, 获得了 50 mg (7%) 2-[3-溴苯基]-4-[吡啶-2-基]-1, 3-噁唑, 为白色固体。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.60 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (t, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.80 (td, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.23 (m, 1H)。  
25



## 2-[3-氰基苯基]-4-[吡啶-2-基]-1,3-噁唑 (B52)

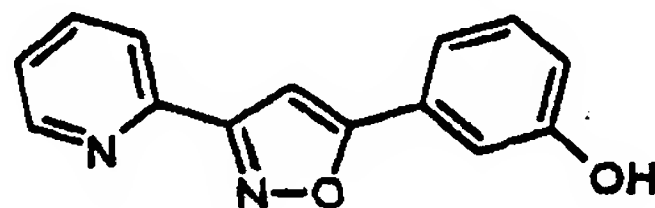


5 将 2-[3-溴苯基]-4-[吡啶-2-基]-1,3-噁唑 (23 mg, 0.076 mmol) 和氰化锌 (112 mg, 0.96 mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中的混合物用  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (74 mg, 0.064 mmol) 处理, 并在 80℃ 加热过夜。进行标准后处理, 通过色谱法纯化, 获得了 6 mg (32%) 2-[3-氰基苯基]-4-[吡啶-2-基]-1,3-噁唑, 为白色固体。<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):  
 10 8.61 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.61 (t, 1H), 7.23 (m, 1H)。

## 实施例 8: 合成 3,5-二取代的-1,2-噁唑

## 5-[3-羟基苯基]-3-[吡啶-2-基]-1,2-噁唑 (B53)

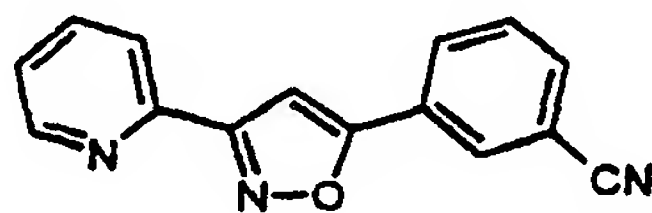
15



在 0℃, 将吡啶-2-甲酰胺酰氯 (300 mg, 1.9 mmol) 和 3-羟基苯基乙炔 (760 mg, 6.4 mmol) 在 1:1 THF/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  混合物 (10 mL) 中的搅拌溶液用三乙胺 (2 mL, 1.45 g, 15 mmol) 处理。将该混合物温热至  
 20 室温并保持过夜。真空除去溶剂。将残余物溶解在二氯甲烷中, 用盐水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥。真空除去溶剂, 然后用 10% 乙酸乙酯在己烷中的混合物研制, 获得了 200 mg (44%) 5-[3-羟基苯基]-3-[吡啶-2-基]-1,2-噁唑, 为米色固体。

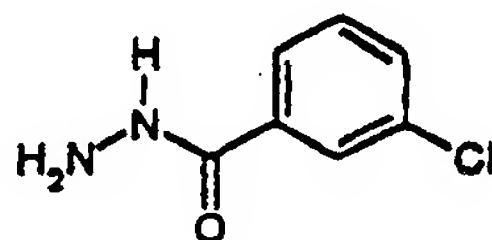
25

## 5-[3-氰基苯基]-3-[吡啶-2-基]-1,2-噁唑 (B54)



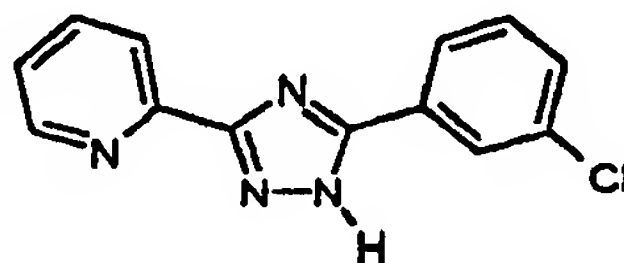
将 5-[3-三氟甲磺酰基苯基]-3-[吡啶-2-基]-1,2-噁唑 (98 mg, 0.26 mmol)、KCN (230 mg, 4 mmol)、 $\text{NiBr}_2(\text{PPh}_3)_2$  (52.4 mg, 0.07 mmol)、  
5 和  $\text{PPh}_3$  (42 mg, 0.16 mmol) 在乙腈 (1 mL) 中的混合物用锌粉 (20 mg, 0.3 mmol) 处理, 并将该混合物在  $60^\circ\text{C}$  加热过夜。通过硅胶色谱纯化所得混合物, 用己烷-乙酸乙酯进行梯度洗脱, 获得了 15 mg (23%) 5-[3-氰基苯基]-3-[吡啶-2-基]-1,2-噁唑, 为白色固体。

10 实施例 9: 合成 3,5-二取代的-1,2,4-三唑  
3-氯苯酰肼



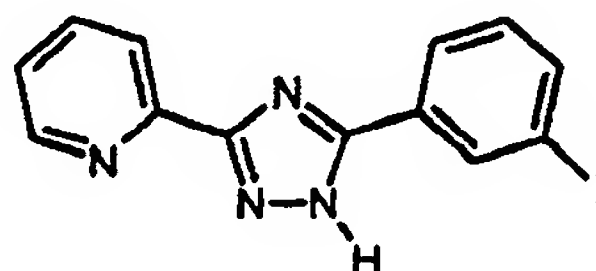
将 3-氯苯甲酸 (0.5 g, 3.19 mmol)、1,3-二环己基碳二亚胺 (0.72  
15 g, 3.51 mmol)、4-二甲基氨基吡啶 (0.04 g, 0.32 mmol) 在乙醇中的混合物于室温搅拌 1.5 小时。过滤出该白色固体, 将滤液用二氯甲烷 (100 mL) 稀释。将该有机溶液用 1 N 硫酸氢钠 (100 mL)、饱和碳酸氢钠 (100 mL)、水 (100 mL) 和盐水 (100 mL) 洗涤。用无水硫酸钠将有机相干燥, 并过滤。将滤液真空浓缩。将粗的残余物溶解在乙醇 (15 mL)  
20 中, 并用肼一水合物 (0.46 mL, 9.58 mmol) 处理。将所得澄清溶液在室温搅拌过夜。将该反应混合物真空浓缩至干。通过硅胶色谱纯化残余物, 使用 3% 甲醇在二氯甲烷中的混合物洗脱, 获得了 0.29 g (53%) 3-氯苯酰肼, 为白色固体。

25 3-(2-吡啶基)-5-(3-氯苯基)-1,2,4-三唑 (B55)



使用 Browne 等人, Aust. J. Chem., (1975) 28: 2543-2546 的方法, 将 2-氰基吡啶 (0.1 mL, 1.00 mmol) 在甲醇 (5 mL) 中的溶液用金属钠 (6.9 mg, 0.30 mmol) 处理, 并在室温搅拌 1 小时。然后加入 3-氯苯酰肼 (0.17 g, 1.0 mmol) 在甲醇 (5 mL) 中的溶液, 并将所得溶液加热回流 3 小时。将该反应混合物真空浓缩, 将所得黄色固体 (100 mg) 溶解在甲苯 (2 mL) 中。将该混合物在 175℃ 加热 3 小时, 然后在室温搅拌过夜。将溶剂真空蒸发, 通过硅胶色谱纯化, 用 1% 甲醇在二氯甲烷中的混合物洗脱, 获得了 29 mg (11%) 3-(2-吡啶基)-5-(3-氯苯基)-1,2,4-三唑, 为黄白色固体。

#### 3-(2-吡啶基)-5-(3-碘苯基)-1,2,4-三唑 (B56)



按照类似方法, 使用 2-氰基吡啶 (0.15 mL, 1.53 mmol)、金属钠 (10.5 mg, 0.46 mmol) 和 3-碘苯酰肼 (0.40 g, 1.53 mmol), 后处理和色谱纯化后, 获得了 210 mg (40%) 3-(2-吡啶基)-5-(3-碘苯基)-1,2,4-三唑, 为白色固体。

#### 实施例 10: 测定第 I 组受体拮抗剂活性 星形细胞筛选测定

使用 Miller 等人的方法 (Miller 等人, J. Neuroscience, 15 (9): 6103-6109, 1995) 的改进形式制备初始星形细胞培养物。简言之, 在含有胎牛血清 (FCS) 的 Dulbecco's 改性 Eagle's 培养基 (DMEM) 中将初始培养物铺在聚 L 赖氨酸包被的烧瓶中。6 天后, 将细胞培养物以 280

rpm 振摇过夜, 然后转移到含有正调节 mGluR5 表达的生长因子的星形细胞特定培养基 (ADM) 中。为了进行比色杯分析, 在烧瓶中用生长因子将培养物正调节 3-5 天, 然后收获并制备以进行如上所述的  $[Ca^{2+}]_i$  活动测定 (Nemeth 等人, 1998)。

5 为了进行 FLIPR 分析, 将细胞接种到具有黑色侧面的聚 D 赖氨酸包被的透明底 96-孔平板上, 用生长因子正调节 3 天后, 进行  $[Ca^{2+}]_i$  活动分析。向在 96-孔平板内的细胞培养物中加入 4  $\mu$ M 乙酰氧基甲基酯形式的荧光钙指示剂 fluo-3 (Molecular Probes, Eugene, Oregon) 在 0.01% pluronic 中的溶液。所有测定都是在含有 127 mM NaCl, 5 mM  
10 KCl, 2 mM  $MgCl_2$ , 0.7 mM  $NaH_2PO_4$ , 2 mM  $CaCl_2$ , 0.422 mg/ml  $NaHCO_3$ , 2.4 mg/ml HEPES, 1.8 mg/ml 葡萄糖和 1 mg/ml BSA Fraction IV 的缓冲液 (pH 7.4) 中进行的。

FLIPR 实验是用设置为 0.800 W 和 0.4 秒 CCD 摄影光闸速度的激光器进行的。首先用存在于细胞平板各孔中的 180  $\mu$ l 缓冲液开始每个  
15 个 FLIPR 实验。从拮抗剂平板加入 20  $\mu$ L, 然后从激动剂平板加入 50  $\mu$ L。分别加入后, 以一秒钟的间隔抽取 50 次荧光信号, 然后以 5 秒钟的间隔抽取 3 次。以在样本期间内反应的峰高来表示反应。

从以一式两份方式进行的 8 点浓度反应曲线 (CRC) 中获得数据来确定  $EC_{50}$  和  $IC_{50}$ 。激动剂 CRC 是通过将对于平板所观察到的所有反应  
20 按比例缩放至最大反应而产生的。将激动剂攻击的拮抗剂阻断规一成在相同平板上的 14 个对照孔中的平均激动剂攻击反应。

#### CaR/mGluR5d 筛选测定

在测定前 24 小时, 在补充 10% FBS (Hyclone) 的 DMEM 中, 将表达嵌合 CaR/mGluR5d 受体的 HEK 293 细胞 (克隆细胞系  
25 hCaR/hmGluR5d-hek6) 以 100,000 个细胞/孔的密度铺在胶原 I 包被的 96 孔黑色澄清底平板 (Becton Dickinson) 上。

在测定的当天, 将组织培养基从平板的孔中抽吸出来, 并向每个孔中加入补充了 6 FM  $Ca^{2+}$ -敏感染料、Fluo-3 AM (Molecular Probes) 和 0.025% Pluronic (Molecular Probes) 的 80  $\mu$ L 测定缓冲液 (测定  
30 缓冲液是: 20 mM HEPES, 146 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM  $MgCl_2$ , 1 mM  $CaCl_2$ , 1 mg/ml BSA, 1 mg/ml 葡萄糖, pH 7.4)。然后将平板在黑暗中于室温培养 1 小时, 以有效地将 Fluo-3 负载到细胞上。在培养结束时,



通过用测定缓冲液洗涤平板来除去细胞外 Fluo-3。在开始测定前，将缓冲液加回到各孔中(终体积 =160  $\mu\text{L}$ )。

将平板放置到具有设置为 0.8 瓦的激光器的 FLIPR 自动装置 (Molecular Devices) 上。该测定开始 10 秒后，将 40  $\mu\text{L}$  含有 62.5  $\mu\text{M}$  测试物和 2 % DMSO 的测定缓冲液加到在平板每个孔内的 160  $\mu\text{L}$  测定缓冲液中最终的浓度为 12  $\mu\text{M}$  测试物和 0.4 % DMSO。该测定开始 75 秒后，将 50  $\mu\text{L}$  含有 6 mM  $\text{CaCl}_2$  的测定缓冲液加到存在于每个孔内的 200  $\mu\text{L}$  中，以使得  $\text{Ca}^{2+}$  终浓度为 2.0 mM，并且测试物的终浓度为 10 nM。在整个测定期间内以相关时间间隔检测相对荧光强度(激发 X = 488 nm/发射 X = 510 nm)以测定受体激活和/或抑制。

例如，称为 "B21" (参见实施例 3) 的 1,2,4-噁二唑的关于  $\text{CaR}/\text{mGluR}_{5d}$  的  $\text{IC}_{50}$  为 43 nM, 对其天然受体  $\text{mGluR}_{5d}$  的  $\text{IC}_{50}$  值为 121 nM。称为 "B52" 的相应的 1,3-噁唑(参见实施例 7) 对于  $\text{CaR}/\text{mGluR}_{5d}$  嵌合体有相同效力， $\text{IC}_{50}$  值为 45 nM，但是对天然  $\text{mGluR}_{5d}$  受体的效力增加了， $\text{IC}_{50}$  值为 74 nM。

已经全面地描述了本发明，并参照上述代表性实施方案举例说明了本发明。本领域技术人员应当认识到，在不背离本发明实质和范围的情况下可对本发明作各种改变。

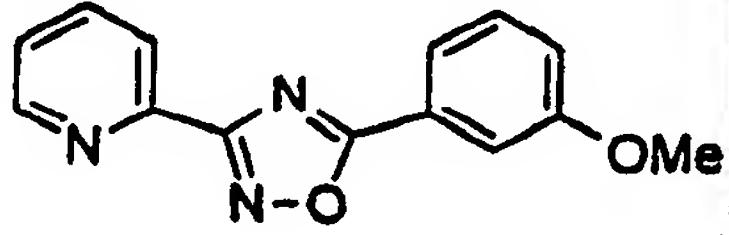
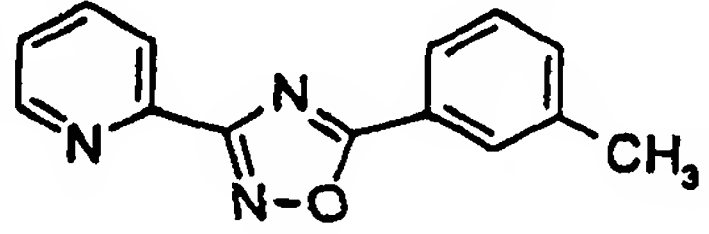
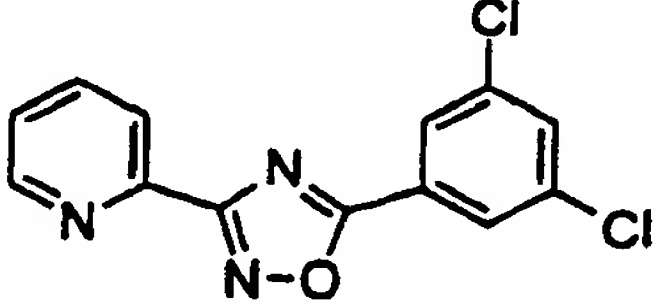
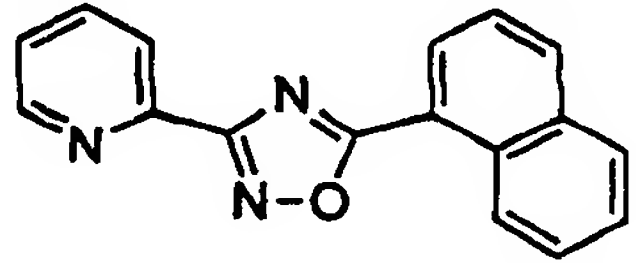
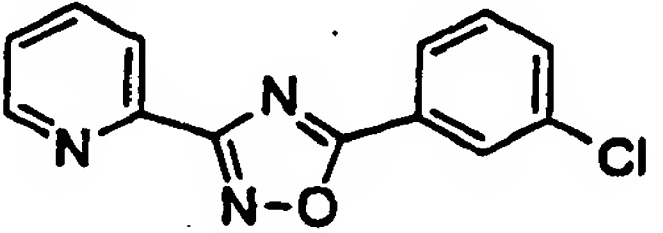
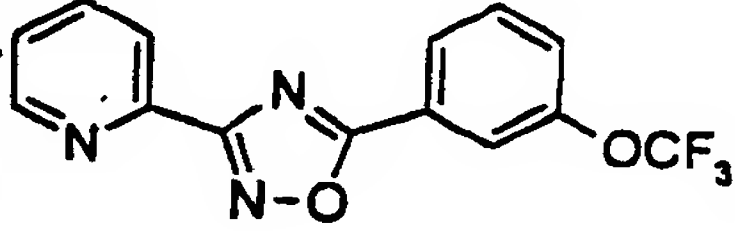
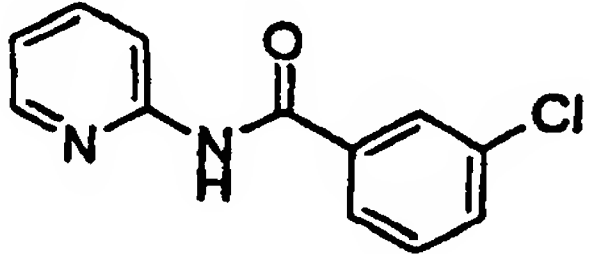
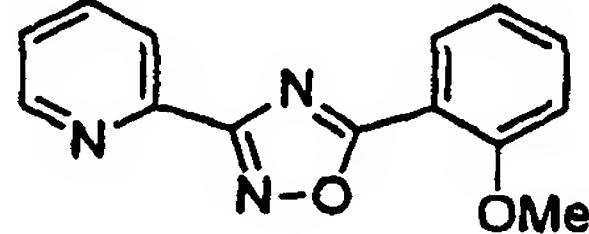
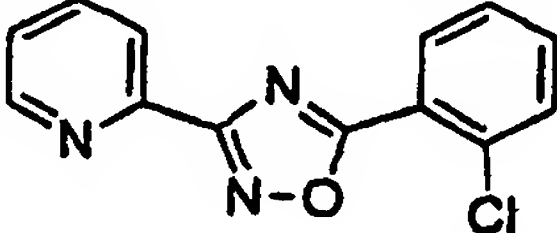
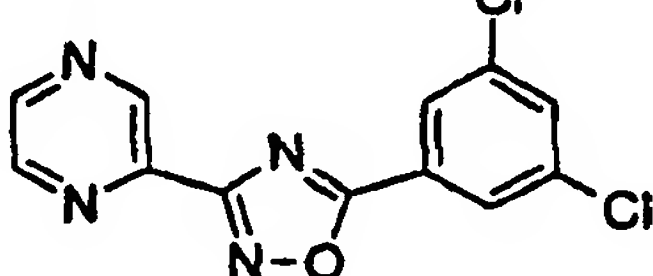
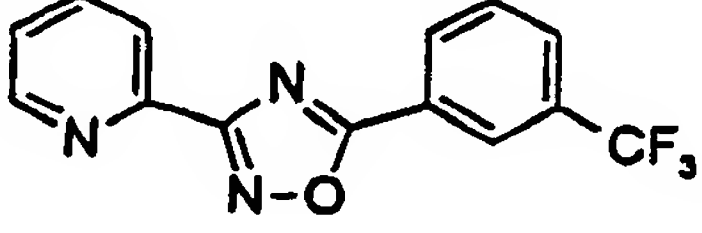
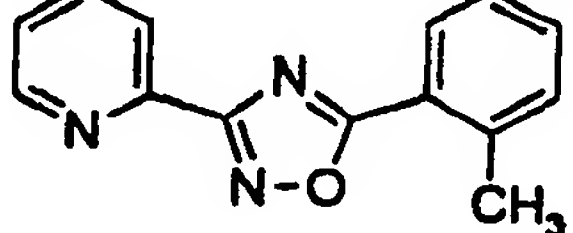
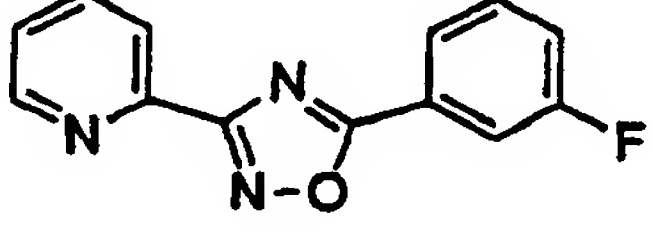
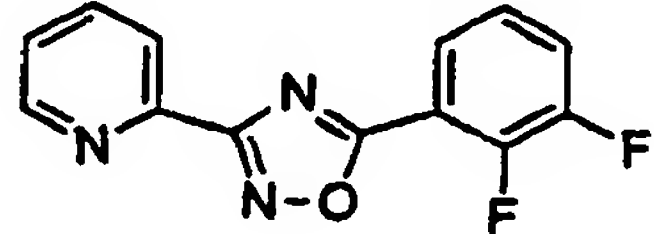
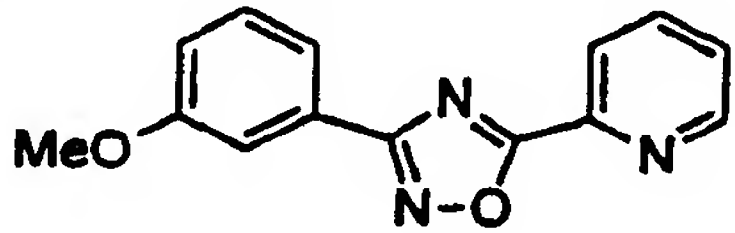
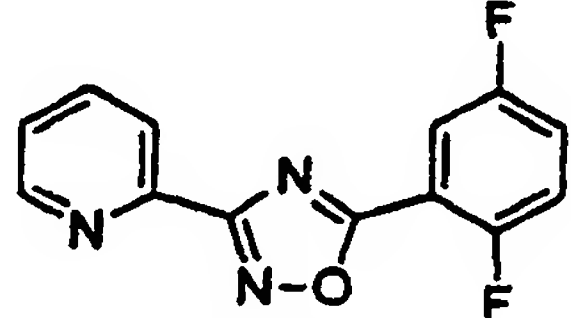
化合物编号	结构式	化合物编号	结构式
B1		B9	
B2		B10	
B3		B11	
B4		B12	
B5		B13	
B6		B15	
B7		B16	
B8		B17	

图 1

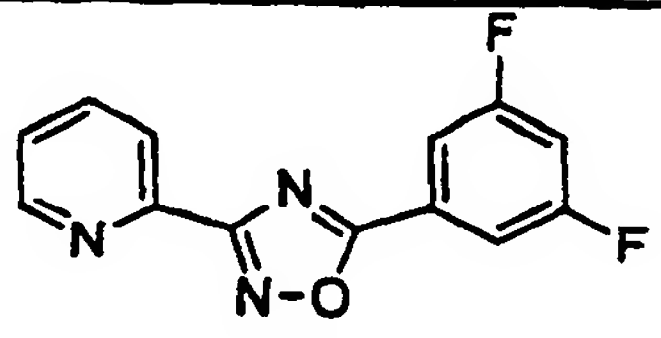
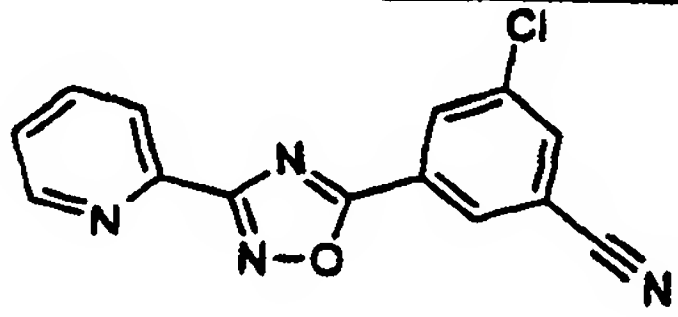
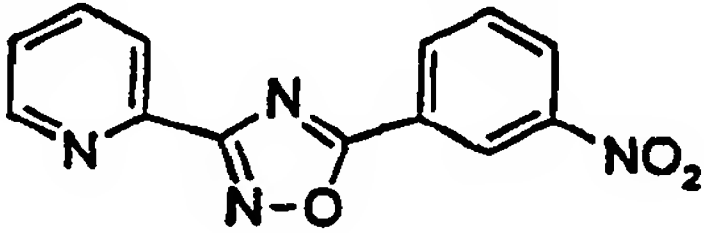
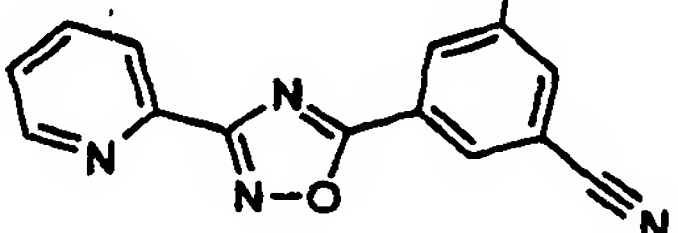
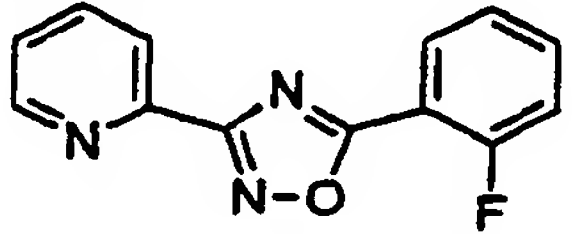
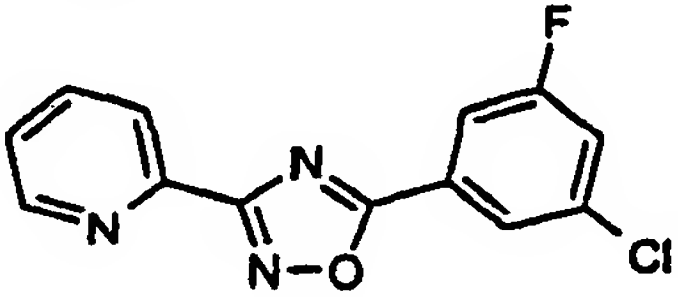
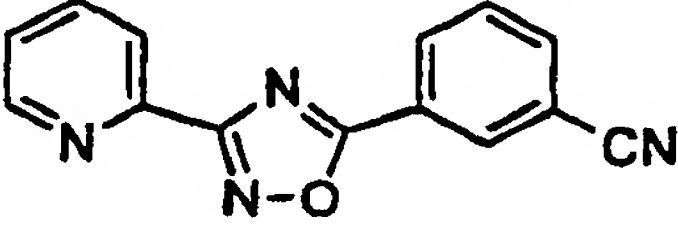
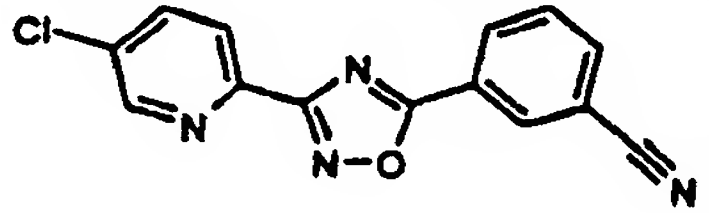
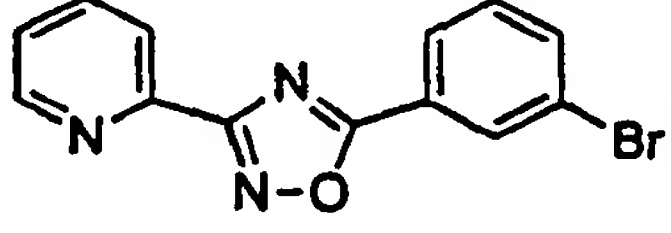
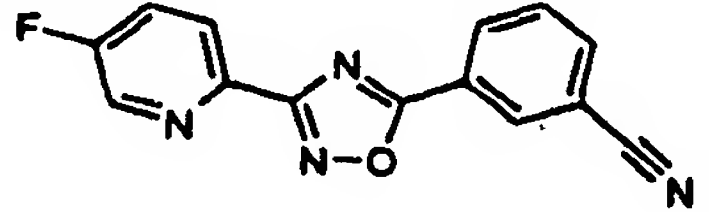
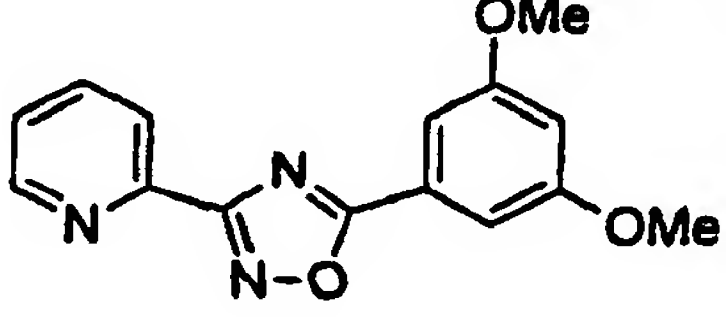
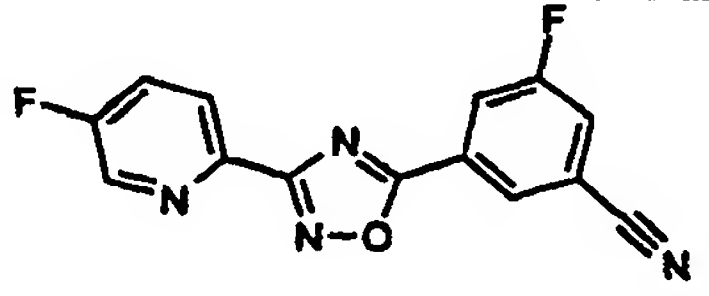
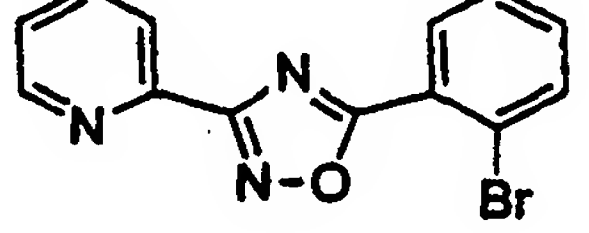
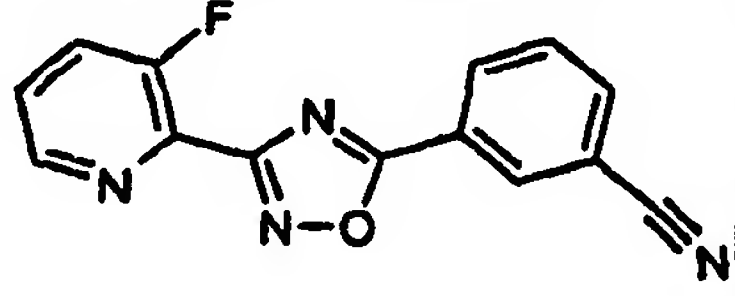
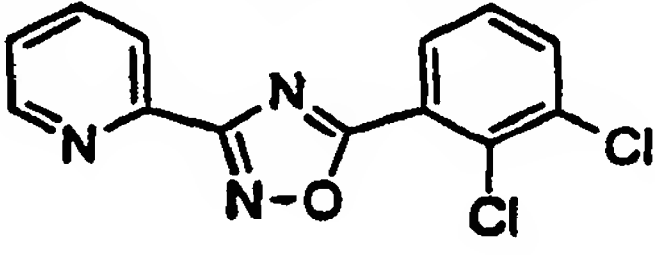
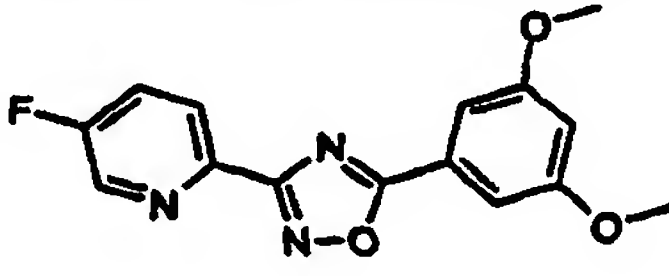
化合物编号	结构式	化合物编号	结构式
B18		B26	
B19		B27	
B20		B28	
B21		B29	
B22		B30	
B23		B31	
B24		B32	
B25		B33	

图 2

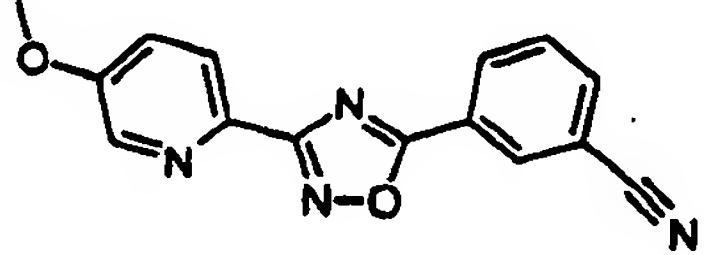
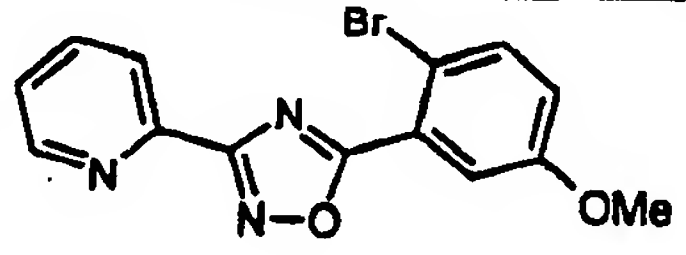
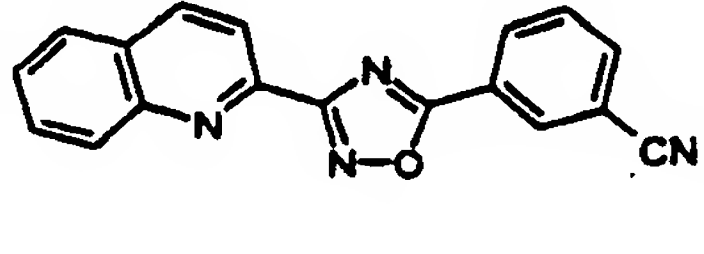
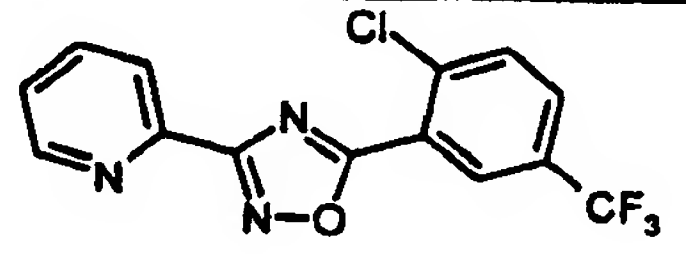
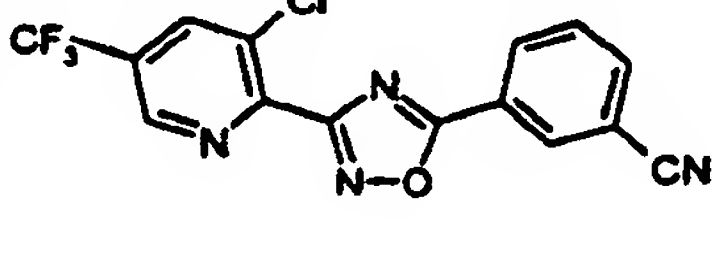
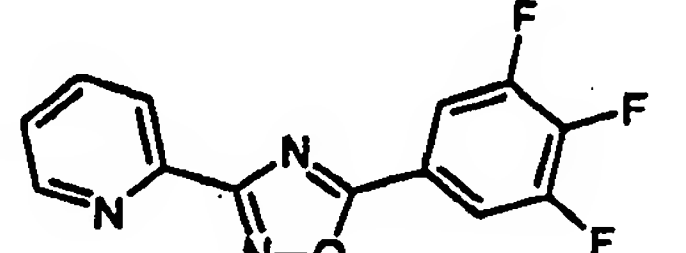
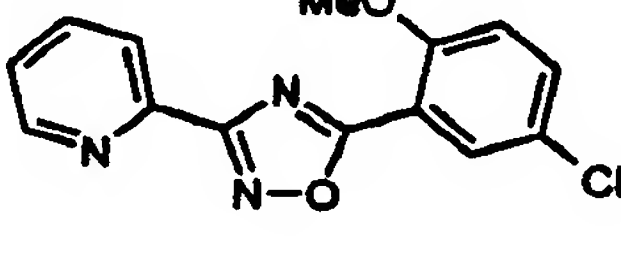
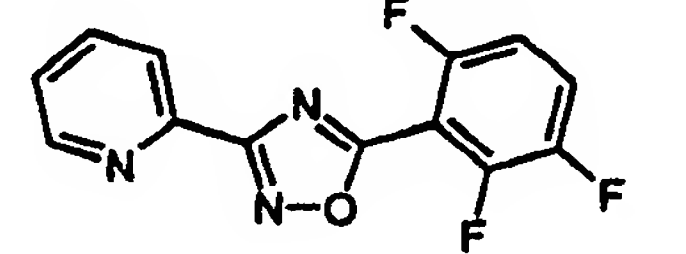
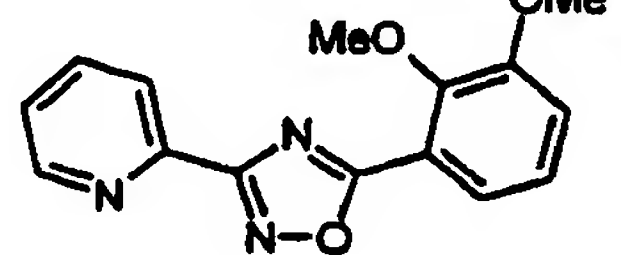
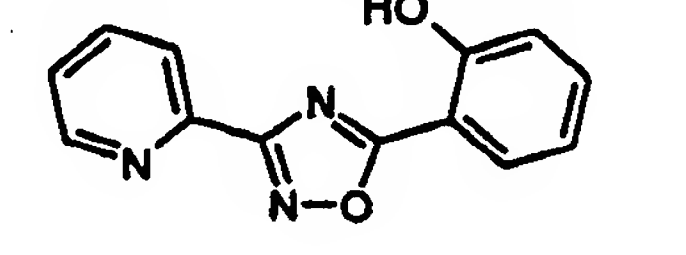
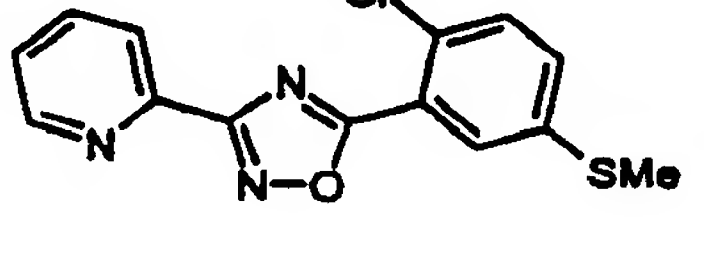
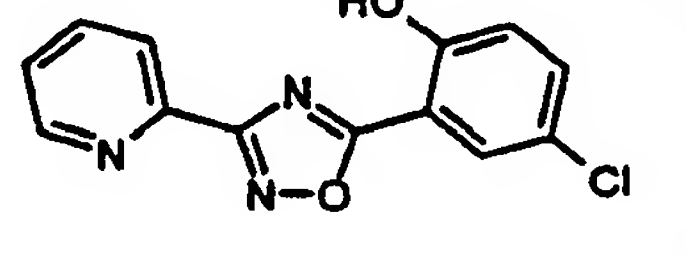
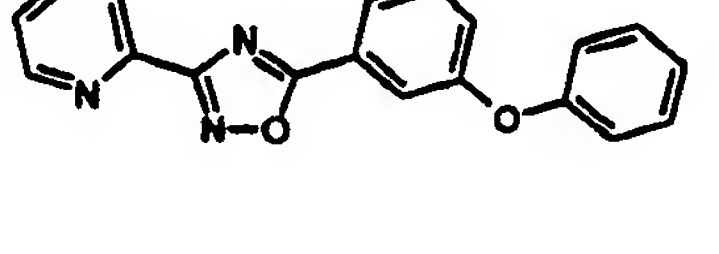
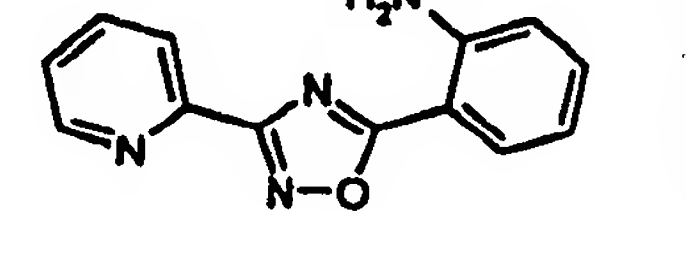
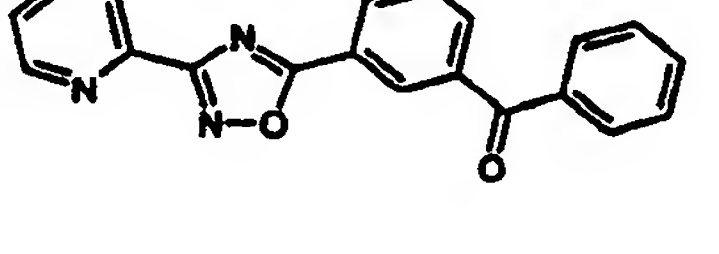
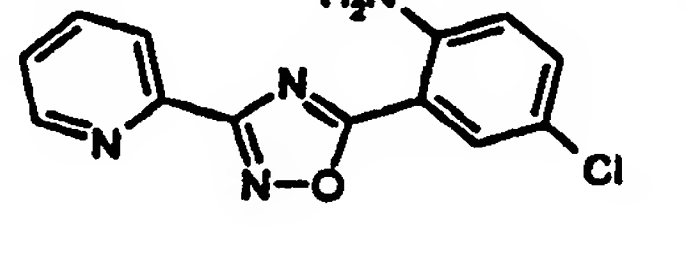
化合物编号	结构式	化合物编号	结构式
B34		B42	
B35		B43	
B36		B44	
B37		B45	
B38		B46	
B39		B47	
B40		B48	
B41		B49	

图 3



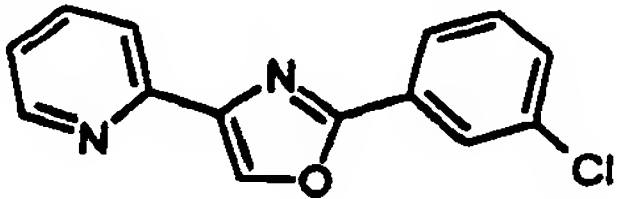
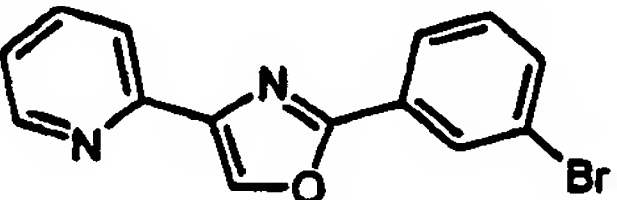
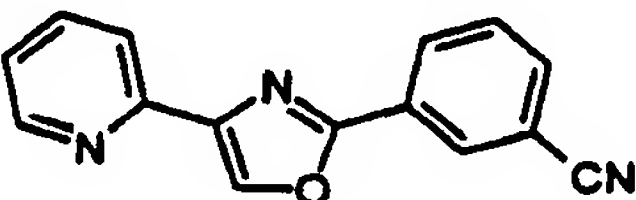
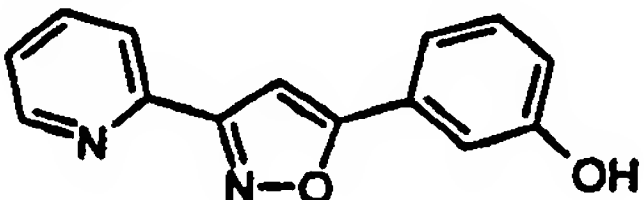
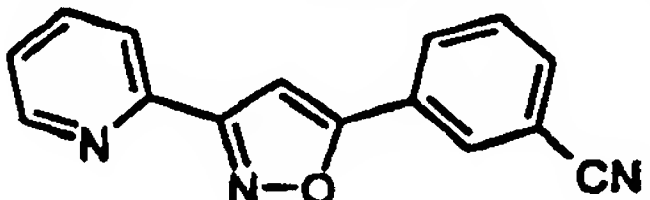
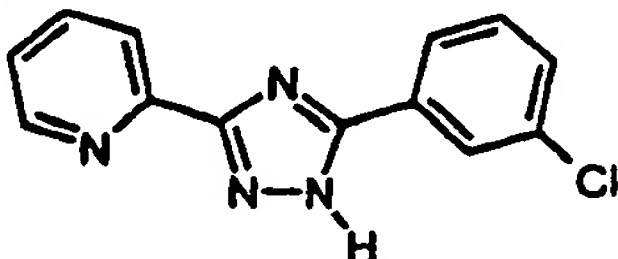
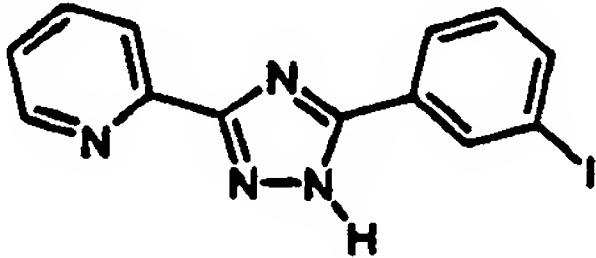
化合物编号	结构式	化合物编号	结构式
B50			
B51			
B52			
B53			
B54			
B55			
B56			

图 4